

N° D'ORDRE

10

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS-SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ

PAR

J.-MARIUS MARCHAND

Pharmacien de 1^{re} Classe de l'Ecole supérieure de Paris
Membre de la Société Chimique de France

1^{re} THÈSE. -- CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU PHÉNOMÈNE DE LA COAGULATION
DU SANG.

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le 15 juillet 1909, devant la Commission d'examen.

MM. RAPHAEL DUBOIS, *Président.*

E. COUVREUR, } *Examineurs.*
Julien RAY, }

LYON

M. COHENDET, IMPRIMEUR

39, RUE DES PASSANTS, 39

1909

N° D'ORDRE

10

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS-SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ

PAR

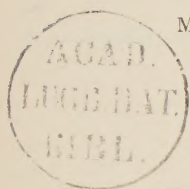
J.-MARIUS MARCHAND

Pharmacien de 1^{re} Classe de l'École supérieure de Paris
Membre de la Société Chimique de France

1^{re} THÈSE. — CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU PHÉNOMÈNE DE LA COAGULATION
DU SANG.

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le 15 juillet 1909, devant la Commission d'examen.



MM. RAPHAEL DUBOIS, *Président.*
E. COUVREUR, } *Examineurs.*
Julien RAY, }



LYON

M. COHENDET, IMPRIMEUR

39, RUE DES PASSANTS, 39

1909

UNIVERSITÉ DE LYON

FACULTÉ DES SCIENCES

Doyen

M. DEPÉRET,  I. .
Correspondant de l'Institut.

Assesseur

M. VIGNON,  I. .

Professeur honoraire

M. LAFON,  I. .

Professeurs

MM. ANDRÉ, O.  I. 	<i>Astronomie physique.</i>
Correspondant de l'Institut et du Bureau des Longitudes.	
BARBIER, O.  I. 	<i>Chimie générale.</i>
GOUY,  I. 	<i>Physique.</i>
Correspondant de l'Institut.	
GÉRARD,  I. 	<i>Botanique.</i>
DUBOIS,  I. 	<i>Physiologie générale et comparée.</i>
DEPÉRET,  I. 	<i>Géologie.</i>
Correspondant de l'Institut.	
KÉHLER, I. 	<i>Zoologie.</i>
OFFRET, I. 	<i>Minéralogie théorique et appliquée.</i>
VIGNON,  I. 	<i>Chimie appliquée à l'industrie et à l'agriculture.</i>
FLAMME, I. 	<i>Mathématiques appliquées.</i>
VESSIOT, I. 	<i>Mathématiques pures.</i>
LE VAVASSEUR, I. 	<i>Calcul différentiel et intégral.</i>

Professeurs adjoints

MM. VAUTIER, I. 	<i>Physique.</i>
RIGOLLOT, I. 	<i>Physique industrielle.</i>
COUTURIER, I. 	<i>Chimie appliquée.</i>
GRIGNARD, A. 	<i>Chimie générale.</i>

Professeur adjoint honoraire

M. AUTONNE,  I. , Ingénieur en chef des Ponts et Chaussées à Châteauroux.

Chargés de cours et Maîtres de conférences

MM. RICHE, I. 	<i>Géologie.</i>
COUVREUR, I. 	<i>Physiologie.</i>
RAY, I. 	<i>Botanique.</i>
BÉNARD, A. 	<i>Physique.</i>
VANEY, I. 	<i>Zoologie.</i>
MERLIN A. 	<i>Astronomie.</i>
MEUNIER A. 	<i>Technologie des industries chimiques.</i>
CONTE, A. 	<i>Zoologie appliquée et Zootechnie.</i>
BEAUVERIE, A. 	<i>Botanique agricole.</i>
ROMAN, I. 	<i>Géologie et minéralogie agricole.</i>
CHIFFLOT, I. 	<i>Géographie, Botanique.</i>
WIERNBERGER, A. 	<i>Mathématiques générales.</i>

Secrétaire

M. BAYLE, I. .

A MA MÈRE

*Témoignage d'affection et de
reconnaissance.*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INTRODUCTION

L'explication du phénomène de la coagulation du sang chez les vertébrés a été recherchée par de nombreux physiologistes dont quelques-uns, tels qu'Alexander Schmidt, y ont consacré presque toute leur existence et tous leurs efforts.

Malgré de très nombreuses et très patientes recherches, il ne semble pas que cette importante question, véritable problème physiologique, soit complètement résolue.

Certes, de très nombreux et très intéressants travaux, résultats des études d'éminents physiologistes ont été publiés; mais de nombreuses divergences existent encore entre les auteurs et la solution du problème n'est point encore complète. Il nous a paru que nous pourrions très modestement essayer d'apporter notre minime part contributive à l'étude de cette importante question.

Lorsque nous avons eu l'honneur d'être agréé par M. le Professeur Raphaël Dubois, dans son laboratoire de physiologie générale et comparée de la Faculté des Sciences de Lyon, nous avons eu l'occasion de lire quelques-unes des nombreuses publica-

tions de notre éminent maître. C'est leur lecture qui nous a suggéré l'idée première de ce modeste travail.

En 1890, M. le Professeur Raphaël Dubois a publié, dans le volume des *Travaux du Laboratoire d'Etudes de la Soie* les résultats de recherches entreprises pour connaître de quelle façon le fil de soie du *Bombyx mori* se solidifie à la sortie de la glande séricigène. Ses expériences ont mis hors de doute l'intervention nécessaire de l'oxygène dans cette solidification : *la coagulation ne se produit qu'autant qu'il y a eu fixation préalable d'oxygène*. Et notre savant maître, a dès lors admis qu'il existe entre la formation de la fibrine dans le phénomène de la coagulation du sang et la solidification du fil de soie à la sortie de la glande séricigène, une très grande analogie.

Nous avons eu alors idée de rechercher si l'oxygène ne joue aucun rôle dans le phénomène de la coagulation du sang. Avec sa bienveillance habituelle, M. le Professeur Raphaël Dubois a bien voulu nous autoriser et nous encourager à entreprendre cette étude et nous guider de ses savants et excellents conseils très amicalement critiques. Nous prions ici l'éminent Professeur d'agréer le témoignage de notre très grande et très sincère reconnaissance.

C'est également pour nous un très agréable devoir d'adresser à M. E. Couvreur, chef des travaux et chargé d'un cours complémentaire au Laboratoire de physiologie générale et comparée de la Faculté des Sciences de Lyon, l'expression de notre très vive reconnaissance pour l'amabilité bienveillante avec laquelle il a bien voulu, sans cesse, soutenir et gui-

der nos efforts et nous aider de sa très grande habileté expérimentale.

Nous ne saurions également trop remercier Mlle M. Bellion, assistante au laboratoire, et notre ami M. le Docteur René Horand, notre camarade d'études au laboratoire, de l'obligeant et amical concours qu'ils ont bien voulu nous prêter.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU PHÉNOMÈNE DE LA COAGULATION DU SANG

THÉORIES DIVERSES EMISES JUSQU'A NOS JOURS POUR EXPLIQUER LE PHÉ- NOMÈNE DE LA COAGULATION DU SANG.

Le sang circule dans l'organisme tout entier, du centre à la périphérie et de la périphérie au centre, formant, suivant l'expression de Claude Bernard (32), une sorte d'atmosphère intérieure et liquide dans laquelle vivent nos organes. C'est dans ce *milieu intérieur* que sont entraînées, d'une part, les substances nécessaires à la nutrition de nos organes et également les produits excrémentitiels, les déchets de nos tissus, qui seront ultérieurement éliminés par des organes spéciaux ayant fonction de les rejeter à l'extérieur.

Le sang remplit donc ainsi vis-à-vis des éléments anatomiques qui ne communiquent point directement avec l'extérieur, un rôle tout spécial, puisque c'est par son intermédiaire que tous les principes

introduits dans l'organisme, viennent au contact de ces éléments qui les utiliseront chacun à sa manière et que c'est lui qui entraîne les produits de l'activité cellulaire et les transporte à d'autres organes qui achèvent la transformation de ces substances ou éliminent les déchets inutiles.

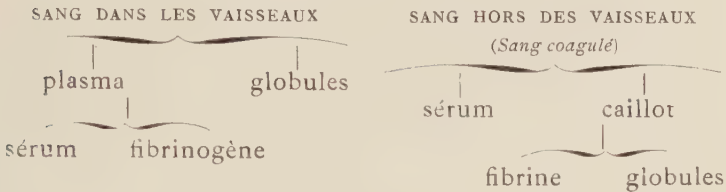
Le sang est donc un milieu très complexe, puisqu'il opère des échanges incessants, soit avec les tissus, soit avec l'atmosphère extérieure dans laquelle vit l'organisme entier. C'est un véritable tissu, qui a sa vie propre ; un milieu dans lequel se passent des actions physiologiques importantes. Grâce à des mécanismes régulateurs divers, sa composition tend toujours à rester fixe : l'organisme tend constamment à maintenir ou à rétablir l'équilibre normal, tant au point de vue physique, qu'au point de vue chimique.

Extrait des vaisseaux, le sang subit des modifications physiques et chimiques ; l'oxygène et le glucose disparaissent, les éléments figurés perdent rapidement leurs propriétés, *le sang se coagule*.

Le phénomène de la coagulation consiste en la solidification du sang extrait des vaisseaux, qui se prend en gelée, au bout d'un temps plus ou moins long. Il se forme une espèce de masse spongieuse, de réseau, qui contient dans ses mailles toutes les autres parties du sang ; puis, la solidification devenant de plus en plus marquée, la masse se rétracte peu à peu et laisse exsuder un liquide limpide ou un peu opalin, incolore ou légèrement teinté en jaune. Ce liquide, qui contient des matières albuminoïdes et divers sels, est *le sérum* ; la masse coagulée et

rétractée, solide, opaque et rouge, est le *caillot*.

Nous pouvons, avec MM. Mathias Duval et E. Gley (147), exposer ainsi les phénomènes produits dans la coagulation du sang :



Les éléments solides ou figurés du sang se divisent en *globules rouges* ou hématies, *globules blancs* ou leucocytes et *globulins* ou hémato blastes ou plaquettes.

Le sang, moins les éléments figurés, c'est le *plasma*, partie liquide du sang qui peut être considérée comme une solution d'albuminoïdes, renfermant de plus quelques sels, des graisses, du glucose, des matières extractives, des gaz. Le plasma est relativement chargé de matières albuminoïdes ; il en contient à peu près un dixième, proportion que l'on rencontre rarement dans les autres liquides de l'organisme. De ces albuminoïdes, une faible partie est spontanément coagulable et donne naissance à la fibrine ; l'autre partie ne se coagule que par la chaleur ou les réactifs.

La substance qui donne naissance à la fibrine a été appelée *fibrinogène*. La fibrine n'est que le produit de la coagulation du sang. Le liquide ou sérum qui reste après ce phénomène ne diffère du plasma sanguin que par l'absence de fibrinogène et aussi par

une teneur légèrement moindre en sels, parce que la fibrine, en se formant, en entraîne toujours un peu, soit mécaniquement, soit par liaison chimique.

La fibrine résulte de la coagulation de la matière fibrinogène qui existe normalement dans le plasma sanguin, le phénomène de la coagulation du sang consiste simplement en la séparation des éléments du sang, sorte de dislocation qui a pour résultat la formation du caillot. Le caillot, après exsudation de la partie liquide ou sérum, est formé de la *fibrine*, cette matière albuminoïde résultant de la coagulation du fibrinogène, qui emprisonne dans ses mailles, les globules sanguins.

Les faits précédents, résumé succinct de nos connaissances, nous amènent à considérer que le phénomène de la coagulation du sang, hors des vaisseaux, est identique au phénomène de la formation de la fibrine et ne fait avec lui qu'un seul et même phénomène :

Coagulation = formation de fibrine

Depuis longtemps de très nombreuses et patientes recherches sur le phénomène de la coagulation du sang ont été entreprises par les chimistes physiologistes. Nous allons essayer de résumer ici les principaux résultats des divers et très nombreux travaux qui ont été publiés sur ce sujet et de faire un exposé critique des diverses théories émises jusqu'à nos jours pour expliquer la cause du phénomène de la coagulation du sang.

I. — Action des agents extérieurs

Action du froid. — Aristote, Hippocrate, Galien, ont pensé, tout d'abord, que le sang se coagule parce qu'il se refroidit à la sortie des vaisseaux. Or nous savons actuellement : — que le sang se coagule, même quand on en empêche le refroidissement ; — qu'il peut se former parfois de la fibrine dans les vaisseaux de l'être vivant, sous l'action de causes pathologiques et que cette formation de fibrine est suivie de thrombus et d'arrêts localisés de la circulation et même d'embolies mortelles ; — que la coagulation est retardée par le froid ; — qu'une température suffisamment basse empêche le phénomène de la coagulation du sang : le sang de cheval reste fluide pendant plusieurs heures et même plusieurs jours si l'on a la précaution de le recevoir, au sortir de la veine, dans un vase entouré de glace ou de mélanges réfrigérants de façon que sa température s'abaisse brusquement au dessous de zéro degré ; — que le sang reste fluide d'une manière permanente chez les sujets morts de froid (Tirelli) (151) ; — que le sang coagule lentement chez les animaux morts d'hyperthermie (Vincent) (151) ; — que la coagulabilité du sang n'est pas abolie par l'abaissement brusque de sa température au dessous de zéro degré, car il suffit d'augmenter la température d'un petit nombre de degrés pour que le phénomène se produise (Hewson) ; — enfin, dans de nombreuses expériences, MM. L. Frédéricq

et Armand Gautier ont retardé la coagulation par l'emploi du froid et MM. Chanoz et Doyon ont constaté que la coagulabilité n'est pas abolie même si le sang a été abaissé à moins 180° au moyen de l'air liquide.

Action du repos. — Vieussens, Boerhaave ont pensé que le sang se coagule à la sortie des vaisseaux parce qu'il est en repos. Or nous savons actuellement : — que le sang se coagule quand il est agité hors des vaisseaux ; — que le battage est employé pour hâter la formation de la fibrine dans le sang que l'on veut défibriner ; — enfin, W. Hewson, dès 1771, Brücke (27), Scudamore, F. Glénard (114), L. Frédéricq (105) ont constaté que le sang ne coagule pas dans les vaisseaux, alors même qu'il est immobilisé entre deux ligatures.

Action de l'air. — W. Hewson, en 1770, pensait que le sang se coagulait parce qu'il était en contact avec l'air. Nous savons actuellement : — qu'il est exact que le contact de l'air accélère la coagulation du sang ; que le battage du sang, à l'air libre, hâte la formation de la fibrine ; — que le sang se coagule plus ou moins rapidement suivant qu'il est recueilli dans un vase plus ou moins ouvert, ayant ainsi plus ou moins de contact avec l'air ; — mais nous ne pouvons voir dans ce contact la cause de la coagulation du sang, car le sang se coagule lorsqu'il est reçu dans le vide barométrique, sans avoir jamais été en contact avec l'air.

Enfin, les divers auteurs qui ont essayé d'expliquer comment survenait la mort par entrée de l'air

dans les veines pendant les opérations chirurgicales : Van der Heyden, Legallois, Bichat, Viborg et Nysten, Beauchène, Méry, Amussat (5), Green, Couty (39), François Franck (104), Morgagni, Pianté (166), Arloing et Tripier, Bégouin (21), et plus récemment MM. X. Delore et R. Duteil (70), ont démontré que ce n'était pas le contact de l'air qui était cause de la mort dans les accidents chirurgicaux de cette nature.

Action de la paroi vasculaire. — Plusieurs physiologistes ont pensé que le sang ne se coagule pas dans les vaisseaux parce qu'il est en contact avec leur paroi et qu'il coagule en dehors des vaisseaux parce qu'il n'est plus en contact avec cette paroi.

W. Hewson en 1771, a le premier conservé du sang fluide dans une portion de carotide de chien isolée par deux ligatures et constaté que le sang ne se coagule pas dans les vaisseaux non altérés.

Bérard (22) en 1851, a signalé également la propriété que possède la paroi vasculaire de maintenir le sang liquide à son contact :

« Parmi les conditions qui maintiennent la liquidité du sang, la plus évidente est que le sang soit
« au contact et se meuve au contact des voies spéciales qui lui sont réservées. Ainsi la paroi vivante
« du vaisseau exercerait une influence sur la constitution moléculaire des principes immédiats du
« sang et la soustraction de ce contact laisserait
« s'établir dans le sang le travail de la coagulation ».

Brücke (28) en 1857, a établi expérimentalement ce rôle de la paroi vasculaire. Après avoir conservé du

sang à O°, il remplissait avec ce sang non coagulé le cœur ou un vaisseau d'un animal récemment sacrifié. Le sang restait liquide à la température ordinaire, pendant plusieurs heures, s'il appartenait à un animal à sang chaud ; pendant plusieurs jours s'il appartenait à un animal à sang froid. Mais, si l'on retirait une goutte du sang en expérience, on le voyait se coaguler aussitôt.

Scudamore, F. Glénard (1875), L. Frédéricq ont également conservé du sang liquide entre deux ligatures dans un segment du système circulatoire (jugulaire du cheval) suspendu à l'air libre : les globules rouges plus denses se déposent au fond, les globules blancs au-dessus, le plasma surnage.

Enfin, Tuffier et Milian (203) ont constaté que le sang épanché dans les articulations et les séreuses et retiré par ponction est généralement incoagulable.

Devons-nous pour cela conclure que le non contact de la paroi vasculaire est la cause du phénomène de la coagulation du sang ? Nous ne le pensons pas, car, nous savons qu'il est possible de conserver le sang liquide hors des vaisseaux, *in vitro*, sous diverses actions physiques (froid, vase paraffiné) ; chimiques (décalcifiants, sels) ou physiologiques (substances anticoagulantes). Enfin, les physiologistes ont prouvé que le sang ne coagule pas dans les vaisseaux, parce que dans cette condition, il ne se forme pas de plasmase. Si, dans l'expérience de la jugulaire du cheval, on ajoute au sang demeuré liquide quelques gouttes d'une solution de plasmase, ce sang se coagule rapidement (L. Frédéricq). D'ail-

leurs, par injection intraveineuse de plasmase à dose massive, Alexander Schmidt (188) a pu déterminer la coagulation du sang dans les vaisseaux, d'où arrêt de la circulation et mort.

Influence de l'espèce animale. — Nous croyons utile de signaler ici, en passant, que le sang, se coagule différemment suivant l'espèce animale à laquelle il appartient.

Le sang des mammifères, quelles que soient les précautions employées pour le recueillir, se coagule dans un délai qui n'excède guère quinze à vingt minutes dans les conditions ordinaires de température. A. Rollet (177) a constaté, que le sang de chien coagule en moyenne en une à trois minutes, le sang de lapin en une demie à une minute et demie.

Le sang de tous les vertébrés à globules rouges nucléés (oiseaux, reptiles, batraciens, poissons) présente une très grande résistance à la coagulation spontanée lorsqu'on le recueille avec certaines précautions.

Delezenne (66) a montré que, chez les embryons de mammifères, au stade de développement qui correspond à l'existence exclusive de globules rouges nucléés dans le sang, la coagulation se fait comme chez les vertébrés à globules nucléés.

Action coagulante des tissus. — Delezenne (66), en 1897, a constaté que le sang de tous les vertébrés à globules rouges nucléés (oiseaux, reptiles, batraciens, poissons), présente une très grande résistance à la coagulation spontanée, lorsqu'il est recueilli directement dans les vaisseaux, au moyen d'une

canule, en évitant soigneusement le contact des tissus. Les éléments figurés se déposent rapidement et se tassent au fond du vase ; il se forme une abondante couche de plasma limpide et transparent. En centrifugeant le sang recueilli dans ces conditions, on hâte la séparation du plasma et des globules et on augmente la durée du temps pendant lequel le sang reste incoagulable. Quant l'opération est bien conduite, elle peut donner un plasma qui se conserve liquide parfois pendant près d'un mois.

En opérant avec les mêmes précautions, Bordet et Gengou (25) ont obtenu, avec du sang d'oiseau, un plasma presque indéfiniment liquide.

Le sang de ces mêmes espèces animales, recueilli au niveau d'une plaie, coagule au contraire, très rapidement en deux à huit minutes en moyenne, par suite de l'*action coagulante des tissus*. Il suffit de laisser le sang en contact avec un fragment de tissu ou d'ajouter une goutte d'extrait de muscle à un échantillon prélevé directement dans les vaisseaux pour en déterminer aussitôt la coagulation. Cette influence coagulante des tissus a le caractère d'une fonction de défense. Nous savons, d'ailleurs, que la coagulation du sang est le moyen par lequel s'arrêtent naturellement les hémorragies accidentelles des capillaires, des veines et même des artérioles. Chez les hémophiliques, le sang se coagule avec difficulté ou même a perdu sa coagulabilité, et la moindre hémorragie peut être mortelle.

Delezenne (59), Spangaro (194), Arthus (16), Milian (149), Wright (206) ont démontré que le rôle

de la plaie peut s'observer, moins frappant, mais pourtant très net, chez les mammifères. Le sang de chien, lapin, cobaye, qui s'écoule en baignant une plaie cutanée, coagule plus vite (deux à trois minutes) que le sang qui ne touche pas à la plaie (quinze, vingt, cinquante minutes). Arthus (16) a constaté à son tour que si l'on fait des lavages de la plaie à l'eau salée, on constate que les tissus cèdent à l'eau une substance capable de hâter la coagulation ; cette substance qui peut être altérée, puis détruite par la chaleur, est la *plasmase* dont nous avons parlé précédemment.

Influence de la peau. — Milian (150), en 1901, a démontré chez l'homme l'existence de substances coagulantes dont le sang se charge au niveau de la peau, à sa sortie du vaisseau excisé. Il semble donc que la coagulabilité peut être influencée par l'état des tissus superficiels au contact desquels se trouve le sang. C'est peut-être également une des raisons pour lesquelles la coagulation du sang ne s'accomplit pas dans le même temps au commencement et à la fin d'une prise de sang : elle est accélérée à la fin. L'eau de lavage de la plaie, ajoutée au sang, hâte sa coagulation.

Influence des corps étrangers. — La constatation de la non coagulation du sang dans les vaisseaux, peut conduire à penser que le contact des corps sur lesquels le sang est répandu ou recueilli à sa sortie des vaisseaux, peut jouer un rôle dans le phénomène de la coagulation.

En effet, Virchow, Brücke, F. Glénard, L. Frédé-

ricq, ont constaté que la coagulation est plus rapide quand on saupoudre la surface du sang d'eau, ou d'une matière pulvérulente, telle que du charbon ou des poudres minérales ou végétales.

Cette action des corps étrangers doit être vraisemblablement rattachée aux phénomènes d'adhésion. En effet, Mantegazza a constaté que, si, à travers une jugulaire, on fait passer un fil de soie et à travers l'autre jugulaire un fil de platine huilé de même diamètre, on constate au bout de quelques minutes que le fil de soie est recouvert d'un coagulum formé de globules blancs et de fibrine, tandis qu'autour du fil de platine huilé il n'y a pas de coagulum, sauf aux points où le fil perce les parois et où le tissu du vaisseau est lésé.

Nous savons, après les travaux de Lœwit (143) et Freund (107), que la coagulation de sangs normalement très coagulables peut être empêchée si l'on a soin de recueillir ces liquides dans un vase dont les parois ont été préalablement recouvertes intérieurement d'huile, de vaseline, ou de paraffine et en les recouvrant en outre d'une couche de ces substances. On peut même, dans ces conditions, agiter le sang avec une baguette de verre huilée sans qu'il y ait dépôt de fibrine. Si les globules blancs rencontrent quelque part, sur la paroi huilée, un point qu'ils puissent mouiller et auquel ils adhèrent, la coagulation commence là et s'étend à toute la masse.

L'adhérence des globules blancs aux corps avec lesquels ils sont en présence, paraît favoriser la mise en liberté du fibrinogène par les leucocytes.

Nous ne verrons pas, dans le contact des corps étrangers, une cause de la coagulation du sang, puisque, ainsi que nous l'avons vu précédemment, on peut recevoir du sang dans un vase placé dans un mélange réfrigérant, et le conserver liquide tant que la température ne s'élève pas au-dessus de 0°, et aussi parce qu'on peut conserver du sang indéfiniment liquide, en lui ajoutant certains sels, certaines substances, dont nous parlerons ultérieurement.

P. Nolf (161) a récemment constaté que le verre est un agent de coagulation.

II. — Phénomènes intimes se produisant dans le sang pendant l'acte de la coagulation.

Tous les physiologistes sont d'accord pour reconnaître que la fibrine du caillot est la substance qui donne au sang coagulé sa consistance particulière en le faisant passer de l'état fluide à un état plus ou moins gélatineux. Nous sommes alors conduit à nous demander si cette fibrine ne fait que changer d'état pendant le phénomène de la coagulation.

a) LA FIBRINE PRÉEXISTE-T-ELLE DANS LE SANG CIRCULANT ?

Les physiologistes ont tout d'abord pensé que la fibrine existe à l'état liquide dans le sang.

En 1830, Denis de Commercy (71) écrit : « J'ad-

« mets que la coagulation du sang et l'état qui la
« suit ne produisent aucune altération profonde dans
« ce liquide ; que ses éléments ne souffrent alors
« nulle décomposition . . . La fibrine se trouve dans
« le chyle et dans la lymphe ; elle y est en solution,
« de même que dans le sang. Elle ne tarde pas à se
« condenser dans ces humeurs, si leur mouvement
« est arrêté, où si elles sont extraites du corps ».

En 1838, Denis (72) écrit encore : « J'ai admis le
« premier, en 1828, que la fibrine est liquide dans le
« sang qui circule, et qu'elle ne se solidifie qu'au
« moment de la coagulation ; conséquemment, que
« ce dernier phénomène est le simple résultat de la
« solidité qu'elle prend alors. Berzélius pense aussi
« qu'elle se trouve en solution dans le sérum (Berzé-
« lius : *Traité de Chimie*). Cependant, il est des chi-
« mistes qui continuent à admettre que la solidité de
« la fibrine du caillot préexiste à la coagulation, et
« qui considèrent cette substance comme faisant
« partie des globules ».

En 1833, de Blainville (57) rapporte une théorie du physiologiste anglais Sir Everard Home, qui suppose que dans la séparation du caillot et du sérum, l'enveloppe du globule se rompt pour laisser échapper son fluide intérieur et la fibrine qu'il contient et admet que cette fibrine d'origine globulaire s'agglomère pour donner naissance à la masse fibreuse du caillot avec les débris des globules.

En 1846, Dumas (100) admet que la coagulation est un phénomène purement physique :

« On peut regarder le sang comme un liquide te-

« nant en dissolution de l'albuminate de soude dans
« lequel flottent les globules colorés et qui tient une
« quantité de fibrine spontanément coagulable, en
« suspension ou dans un état si voisin de la dissolu-
« tion que celle-ci paraît y être véritablement dis-
« soute ; elle s'y trouve à un état coulant particulier,
« analogue à celui que présente l'amidon avec l'eau,
« dans les dissolutions aqueuses d'amidon. Quand le
« sang est abandonné à lui-même, la fibrine, qui
« constitue un réseau si ténu qu'elle peut passer en
« masse à travers les filtres, se coagule. La coagula-
« tion est un phénomène purement physique ».

En 1851, Bérard (22) considère la fibrine comme dissoute dans le sang vivant.

En 1853, Robin et Verdeil (176) écrivent : « L'état
« normal de la fibrine du sang est l'état liquide. Elle
« est alors invisible, soit à l'œil nu, soit au micros-
« cope, soit sur l'animal vivant, soit dans le sang
« retiré des vaisseaux et examiné au microscope
« avant sa coagulation. La spontanéité de la coagu-
« lation de la fibrine est le caractère principal, le
« caractère spécifique le plus essentiel de ce corps.
« Toute substance organique qui présente ce phéno-
« mène spontanément, lorsque l'humeur qui la ren-
« ferme n'a encore été additionnée d'aucun agent, ou
« conserve encore la réaction chimique qu'elle avait
« dans l'économie est dite fibrine. Le caractère de
« coagulation appartient en propre à la fibrine telle
« qu'elle est dans nos humeurs, comme la couleur
« jaune aux principes gras, etc. Il est aussi vain de
« rechercher le pourquoi de ce fait que de chercher

« pourquoi la fibrine existe, pourquoi le sulfate de cuivre est bleu, etc. ».

Mais, en 1856, Denis (73) reconnaît lui-même et montre que la fibrine pure ne saurait exister dans le sang, car elle y est insoluble et il admet l'existence d'une substance séro-fibrineuse dissoute dans le sang grâce aux sels et qui se transforme en fibrine au contact de l'air.

En 1858, il découvre la *plasmine*, substance albuminoïde origine de la fibrine, qu'il précipite du plasma en le saturant avec du chlorure de sodium après en avoir séparé les globules à l'aide d'une solution de sulfate de soude. Cette découverte oriente les physiologistes vers la recherche et l'étude des générateurs de la fibrine. Des travaux de Schmidt, Hammarsten, Arthus et autres, résulte cette hypothèse que la fibrine ne préexiste pas dans le sang circulant qui contient une substance particulière, le fibrinogène, capable de se transformer en fibrine pendant la coagulation.

Néanmoins, en 1888, Freund (109) émet une théorie dans laquelle la précipitation du phosphate de chaux joue un rôle capital, prétend qu'il est inutile de faire intervenir le fibrinferment et ramène ainsi la formation de la fibrine à une simple précipitation.

A son tour, Duclaux (99), en 1899, admet l'existence d'un agent coagulant, mais assimile physiquement le dépôt de la fibrine à l'enchevêtrement de cristaux de sulfate de quinine, qu'on provoque dans une solution saturée de ce sel, par l'addition de

sulfate d'ammoniaque cristallisé : dans les deux cas, il y a formation d'un tissu spongieux, emprisonnant une masse énorme de liquide ; le dépôt de fibrine peut être aussi provoqué par l'action de certains sels, analogues ou identiques à ceux qui font cristalliser les solutions de sulfate de quinine. Duclaux reconnaît néanmoins dans la coagulation du sang un côté physiologique qui n'existe pas dans le cas de la prise en masse de la solution de sulfate de quinine.

Pour lui, le phénomène de coagulation du sang est un changement d'état physique : « La fibrine
« n'est que le passage à l'état visible d'une des
« matières albuminoïdes du sang, de celle qui est
« la plus voisine de l'état de suspension et la plus
« éloignée de l'état de solution, si on en juge parce
« qu'elle se laisse précipiter le plus facilement par
« les sels neutres et les acides étendus ».

D'après Duclaux, la fibrine préexiste donc dans le sang circulant. Ses molécules y sont à l'état de suspension par suite d'un équilibre entre la pesanteur et les forces moléculaires qui s'exercent entre les molécules de fibrine et les molécules du liquide environnant. Sous l'influence de l'agent coagulant, l'état d'équilibre est troublé, soit que l'adhésion entre la fibrine et le liquide diminue, soit que l'attraction entre les particules de fibrine augmente, les molécules de fibrine s'unissent et forment des masses visibles qui se précipitent en donnant le caillot.

*Nous sommes donc en présence de deux hypothèses sur la préexistence ou la génération de la fibrine suivant que l'on attribue son apparition à des

phénomènes physiques ou à des phénomènes chimiques.

Les travaux récents d'Iscovesco (132) basés sur des connaissances, plus étendues de jour en jour, de la physico-chimie, semblent accorder à la fois une part aux phénomènes physiques et aux phénomènes chimiques.

Reprenant notre étude, à la découverte de la *plasmine*, par Denis, nous allons essayer de résumer les divers et nombreux travaux occasionnés par le désir de répondre aux deux questions suivantes :

La fibrine se forme-t-elle après la sortie des vaisseaux aux dépens d'un des éléments du sang? Quel est dans ce cas le ou les générateurs de la fibrine?

b) GÉNÉRATION DE LA FIBRINE

En 1858, Denis de Commercy (74), après avoir montré que la fibrine pure ne saurait exister dans le sang circulant car elle y est insoluble, découvre la *plasmine*, substance albuminoïde, origine de la fibrine qu'il précipite du plasma sanguin en le saturant avec du chlorure de sodium après en avoir séparé les globules à l'aide d'une solution de sulfate de soude. Dissoute dans l'eau, la plasmine donne, après dix minutes au plus, un coagulum incolore et transparent de fibrine (fibrine concrète), mais une partie de cette fibrine reste en dissolution (fibrine dissoute).

En 1861 (75), il admet que la plasmine est une substance albuminoïde qui possède la propriété de

déterminer la coagulation du sang en s'y solidifiant sans l'intervention d'aucune cause appréciable. C'est à la solidification de cette substance dans le sang, à sa transformation en fibrine comme lorsqu'elle a été préparée et dissoute dans l'eau que le sang doit sa coagulation.

La théorie de Denis peut donc se résumer ainsi : *Il existe dans le sang circulant une substance albuminoïde dissoute, la plasmine.*

On peut préparer la plasmine, en précipitant le plasma sulfaté par le sel marin.

Dissoute dans l'eau, la plasmine, coagule en donnant naissance à de la fibrine concrète, tandis qu'une notable proportion de la substance passe à l'état de fibrine dissoute.

Ce sont des phénomènes identiques qui se passent dans le sang circulant.

On a objecté tout d'abord à cette théorie de Denis, que la plasmine ne préexiste pas dans le sang et qu'elle est formée dans le cours des manipulations employées pour sa préparation, mais L. Frédéricq (105) a montré que la plasmine préexiste dans le sang circulant. La solution de plasmine de Denis donne un coagulum à 56-58°, absolument comme le plasma sanguin pur.

Une autre objection plus importante et qui a fait rejeter la théorie de Denis, est que la plasmine, telle qu'il la prépare, n'est pas, en réalité, un produit pur, une espèce chimique. Les travaux de L. Frédéricq ont montré qu'elle renferme deux substances albuminoïdes différentes coagulant l'une à 56-58°,

l'autre à 75° et qu'elle renferme, en outre, du fibrin-ferment.

Notons néanmoins que les recherches et travaux de Denis restent à la base de nos connaissances chimiques sur la coagulation du sang. Le premier, Denis, a établi que ce phénomène était le signe d'une transformation chimique d'une substance albuminoïde existant dans le sang.

Recherche de cette substance albuminoïde.. — En 1836, Andrew Buchanan (37), médecin et physiologiste, de Glasgow, remarque qu'il existe dans l'organisme des liquides venus du sang, tels que le liquide du péricarde et surtout celui de l'hydrocèle, qui ne sont pas spontanément coagulables. Il montre alors que le liquide obtenu, en exprimant dans un linge le caillot sanguin, peut produire dans le liquide d'hydrocèle, un coagulum parfaitement homogène.

En 1845 (31) il montre qu'on peut faire coaguler le liquide d'hydrocèle par addition de quelques fragments de caillot lavé, et conclut de ses recherches que la coagulation du sang est due à la *transformation en fibrine d'un élément soluble contenu dans le plasma, probablement sous l'influence des globules blancs*, et compare la coagulation du sang à celle du lait en présence des extraits de muqueuse gastrique (présure).

En 1861, Alexander Schmidt de Dorpat (181), dans un premier mémoire, montre que la coagulation du chyle est extrêmement accélérée si on lui ajoute du sang défibriné ou du sérum sanguin et que l'addition de sang ou de sérum aux transsudats non spontané-

ment coagulables, détermine leur coagulation. Il faut donc rechercher dans les exsudats et dans le sang défibriné et le sérum, les substances dont l'action réciproque provoque le phénomène de la coagulation. Après avoir admis que l'agent coagulant n'est pas un gaz, Alexander Schmidt considère les globules comme origine de la coagulation, car une goutte de sang défibriné agit plus énergiquement qu'une goutte de sérum et une goutte de sang agit plus énergiquement qu'une goutte de plasma. Il pense alors que l'agent coagulant pourrait bien être l'hémato-cristalline, car des cristaux de cette substance, ajoutés aux transsudats, en provoquent rapidement la coagulation.

En 1862, Alexander Schmidt (182) précipite des solutions d'hémato-cristalline, au moyen de l'anhydride carbonique, une globuline capable de produire la coagulation, tandis que la solution colorée, débarrassée de globuline, n'a pas de pouvoir coagulant, et montre la nécessité de deux substances pour la formation de la fibrine. Du liquide d'hydrocèle il extrait également une globuline dont les solutions purifiées se coagulent sous l'influence d'un peu de sérum; il considère cette matière albuminoïde comme la génératrice de la fibrine et l'appelle matière *fibrinogène*. Nous pouvons, à ce moment, résumer ainsi sa théorie :

Les substances fibrinogène et fibrinoplastique sont les matériaux aux dépens desquels se forme, sous l'influence du fibrinferment, le coagulum de fibrine.

En 1867, Brücke (29) attaque la théorie de Schmidt et prétend que la substance fibrinoplastique n'est que de la sérumalbumine, qu'elle ne possède aucune propriété fibrinoplastique propre et qu'elle doit cette propriété à des impuretés entraînées dans la précipitation.

En réponse à cette attaque, en 1872, Alexander Schmidt (184) sépare nettement la substance fibrinoplastique de la sérumalbumine et montre que les impuretés auxquelles Brücke attribue le pouvoir coagulant, sont un ferment qu'on peut isoler, *le fibrinferment* ou thrombine ou plasmase. Ce ferment possède son action maxima vers 40°, cette action est suspendue à 0°. En traitant le sérum du sang par l'alcool, on obtient un précipité qui, desséché dans le vide sur l'acide sulfurique à la température ordinaire (mais pas aux températures élevées) et broyé avec de l'eau, communique à cette eau la propriété de provoquer la coagulation des liqueurs fibrinogénées. En 1875-1876, Alexander Schmidt (185) établit que le fibrinferment ne préexiste pas dans le plasma sanguin, ne dérive pas des substances qui y sont dissoutes, mais est exsudé par les éléments figurés du sang, notamment par les globules blancs, mais seulement lorsque le sang est sorti des vaisseaux.

Nous pouvons résumer ainsi la théorie d'Alexander Schmidt :

Le plasma sanguin renferme de la substance fibrinogène.

Les globules blancs, en se détruisant hors de

l'organisme, mettent en liberté de la substance fibrinoplastique et du fibrinferment.

Les substances fibrinoplastique et fibrinogène sont les matériaux aux dépens desquels se forme la fibrine, sous l'influence du fibrinferment.

De la sorte, le phénomène de la coagulation du sang peut être considéré comme résultant de l'action des éléments figurés du sang sur le plasma sanguin. Nous sommes alors conduit à étudier le rôle attribué aux globules blancs dans la coagulation du sang.

Rôle des leucocytes. — Dès 1845, Andrew Buchanan (31) avait remarqué déjà que la coagulation du liquide d'hydrocèle, non spontanément coagulable, se produisait facilement par addition d'un peu de couenne du caillot, qui est très riche en leucocytes. Mantegazza (144) et Alexander Schmidt ont prouvé que le fibrinferment, ou plasmase, exsude des éléments figurés, surtout des globules blancs : en effet, si l'on reçoit du sang de cheval dans un vase entouré de glace afin d'empêcher la coagulation grâce au froid, il se dépose des hématies au fond du vase et des leucocytes au-dessus et le plasma surnage. Le plasma décanté et filtré est très peu coagulable, mais, si l'on ajoute une goutte de la bouillie de leucocytes, il se coagule.

Si le plasma de cheval refroidi, dans lequel les globules sont complètement déposés, est retiré de la glace, on voit, à mesure que le sang se réchauffe, les filaments de fibrine se produire d'abord au voisinage de la couche des globules blancs.

Nous savons aussi que, dans la défibrination du

sang, il se détruit des leucocytes et que, dans le sérum, il y a de même des produits leucocytaires.

H. Stassano et F. Billon (200) et autres, ont montré qu'au cours d'une saignée, il se produit une augmentation du nombre des leucocytes circulant dans le sang. Cette hyperleucocytose porte principalement sur les leucocytes polynucléaires. Après une saignée de 300-500 centimètres cubes de sang chez un homme de 65 kilogs, le nombre des leucocytes se maintient pendant plusieurs jours au-dessus de la normale.

Avec la saignée, la coagulabilité augmente. F. Arloing (6) a montré que si l'on fait périr un chien par hémorragie, on constate que les portions de sang tirées en dernier lieu se coagulent pour ainsi dire immédiatement, alors que le sang du début de la saignée est parfois encore liquide. Arthus (16) a montré que la vitesse de la coagulation du sang augmente rapidement dans les prises faites successivement et cela d'autant plus que la quantité de sang extraite est plus considérable. Très faible au début, la vitesse devient très grande dans la suite et l'accélération produite par une hémorragie se maintient quelque temps, deux semaines au moins. Nous savons, d'ailleurs, qu'il se produit parfois un arrêt spontané des hémorragies. Nous pouvons donc voir là une action des leucocytes jouant le rôle qui leur est familier, de défenseurs de l'organisme. D'autre part, nous savons que si nous ajoutons à un liquide non spontanément coagulable du sérum, ou du sang défibriné ou de la bouillie de globules blancs, nous

produisons sa coagulation par l'action d'un produit leucocytaire sur la matière fibrinogène. Nous avons vu que ce produit n'est pas autre chose qu'un ferment : le fibrinferment ou plasmase ; ce qui nous amène à considérer le phénomène de la coagulation du sang comme une *fermentation spéciale* résultant de l'action du fibrinferment sur le fibrinogène.

Action de la plasmase sur le fibrinogène. — La théorie d'Alexander Schmidt admettait que la formation de la fibrine nécessite l'intervention de trois facteurs :

Le fibrinogène, agent fermentescible.

Le fibrinferment, agent de transformation.

La sérumbulbine, agent fermentescible.

Olof Hammarsten (121), dès 1875, combat, vivement cette théorie et s'efforce de démontrer que la sérumbulbine, ou substance fibrinoplastique, n'est pas nécessaire à la formation de la fibrine. Il prépare du fibrinogène et du fibrinferment absolument débarrassés de paraglobuline et détermine la formation de fibrine par le mélange des deux solutions.

Enfin, en 1879 (124), il purifie la paraglobuline par précipitations successives et montre qu'elle perd sa propriété fibrinoplastique. Il observe également que la paraglobuline préparée en partant du liquide d'hydrocèle, n'a aucune propriété fibrinoplastique.

Olof Hammarsten se range donc à l'hypothèse de Brücke, qui voulait que l'action fibrinoplastique fût l'œuvre des impuretés de la paraglobuline et il prépare de la fibrine en faisant agir sur du fibrinogène pur ne contenant pas trace de sérumbulbine, du

fibrinferment ne contenant pas de sérumglobuline : de la fibrine se dépose et il reste en solution dans la liqueur une globuline de nouvelle formation qui n'est ni du fibrinogène, ni de la paraglobuline, ni de la fibrine dissoute.

Enfin, Olof Hammarsten (121), en 1875, montre que le chlorure de calcium ou la caséine ont, autant que la paraglobuline, la propriété fibrinoplastique. Il admet que cette paraglobuline agit en neutralisant les alcalis capables d'empêcher la coagulation du sang et que la caséine ou le chlorure de calcium agissent de même.

Nous allons, à ce propos, étudier maintenant les diverses hypothèses sur l'influence des sels dans la coagulation du plasma sanguin à sa sortie des vaisseaux.

Action des sels dans le phénomène de la coagulation du sang. — En 1875, Alexander Schmidt (185) constate que si l'on enlève par dialyse aux solutions de fibrinogène et de substance fibrinoplastique leurs sels solubles, on n'obtient pas de fibrine en les mélangeant; mais que la fibrine ne tarde pas à apparaître si l'on ajoute un peu de liquide diffusé concentré par évaporation. Il admet alors que la présence de sels neutres, notamment de chlorure de sodium, dans les liqueurs contenant du fibrinogène, est une condition nécessaire de la coagulation. Sous la dénomination de sels neutres, il désigne tous les sels à réaction neutre d'alcalis et de terres alcalines et admet que ces sels neutres peuvent être des sels de sodium, de calcium, ou de magnésium, sans attribuer plus spécialement

à l'un des groupes de ces sels un rôle spécifique exclusif dans le phénomène de la coagulation du sang.

Olof Hammarsten (123) prépare du fibrinogène et du fibrinferment tout à fait débarrassés de paraglobuline et de sels neutres, et par leur mélange, obtient de la fibrine sans intervention de quelque autre substance : *pour qu'il y ait coagulation, il est nécessaire et suffisant de mettre en présence, dans des conditions convenables, du fibrinogène et de la thrombine*. Mais, malgré cette théorie d'Hammarsten, les physiologistes admettent que les sels neutres sont nécessaires à la production de la fibrine

Green (116), en 1887, démontre que dans tous les cas où le sang est rendu incoagulable ou lentement coagulable, par addition de SO^4Mg , ou d'extrait de têtes de sangsues, ou par injection intraveineuse de protéoses, on lui rend sa coagulabilité normale en l'additionnant d'une solution de sulfate de chaux. Mais on ne doit pas considérer ce sel comme fibrinferment, mais simplement comme agent favorisant la transformation du fibrinogène en fibrine par le fibrinferment.

A la même époque, Ringer et Sainsbury (174) démontrent que cette propriété favorisante appartient non seulement au sulfate de chaux, mais, d'une façon générale, à tous les sels solubles de chaux et même, bien que moins nettement, aux sels solubles de strontiane et de baryte.

En 1888, Freund (109) expose une théorie dans laquelle la précipitation du phosphate de chaux joue

un rôle capital. Partant de l'observation de Brücke, que la fibrine fournit des cendres qui contiennent sinon toujours, du moins le plus souvent, de la chaux et de la magnésie à l'état de phosphates, il pense que les phosphates alcalino-terreux jouent un rôle dans la coagulation. Il admet que le passage à l'état insoluble du phosphate de calcium est la cause et la seule cause de la coagulation et qu'il est inutile de faire intervenir un ferment quelconque : pour lui, dans le sang circulant, les sels calciques sont contenus dans le plasma, et les phosphates alcalins dans les globules; hors des vaisseaux, les globules laisseraient transsuder les phosphates solubles et ceux-ci réagissant sur les sels de chaux du plasma, produiraient un précipité de phosphate de chaux entraînant mécaniquement la fibrine.

Il appuie sa théorie sur ce fait que lorsqu'on a fait coaguler par addition de fibrinferment les liquides de transsudats et qu'on a séparé la fibrine ainsi engendrée, on peut, par addition d'une quantité modérée de phosphate de soude, déterminer de nouveau la formation de fibrine. Or, l'addition de ce phosphate a tout d'abord produit un précipité de phosphate de chaux.

En 1889, Strauch (202) réfute cette théorie et montre que si l'on emploie des transsudats séreux tout à fait débarrassés de ferment, c'est-à-dire non spontanément coagulables (transsudat péricardique, transsudat péritonéal), on ne peut pas les faire coaguler en les additionnant de chlorure de calcium et de phosphate monosodique, bisodique ou trisodi-

que. Ces liquides coagulent, par contre, fort bien sous l'influence du sérum du sang ou du fibriniférent. Freund a donc obtenu une coagulation, vraisemblablement parce que les liquides sur lesquels il a opéré étaient spontanément coagulables et que la coagulation était accélérée par les sels de calcium ajoutés.

En 1890, Arthus et Pagès (19) font remarquer l'analogie de la coagulation du sang avec la caséification du lait, et mettent nettement en évidence le rôle que jouent les sels solubles de calcium dans le phénomène de la coagulation du sang, rôle démontré déjà par Hammarsten, lorsqu'il remplace la substance fibrinoplastique par le chlorure de calcium. Se basant sur le fait que l'on peut précipiter les sels solubles de calcium par diverses substances (oxalates alcalins, fluorures alcalins, savons alcalins) à l'état de combinaisons insolubles, ces auteurs rendent le sang incoagulable en le recevant, à la sortie des vaisseaux, dans une solution aqueuse d'oxalate de potasse, d'oxalate de soude, d'oxalate d'ammoniaque ; des doses de 0 gr. 60 à 0 gr. 70 de sels par litre de sang sont généralement suffisantes.

En recevant le sang à la sortie des vaisseaux dans une solution de fluorure de sodium (1 gr. 50 à 2 gr. de sel pour un litre de sang), ils assurent son incoagulabilité.

Par addition au sang de 5 à 10 gr. de stéarate ou d'oléate de soude par litre de sang, ils obtiennent encore un résultat itendique.

Enfin, Arthus et Pagès, reprenant le sang rendu

incoagulable par addition d'oxalate, de fluorure ou de savon, provoquent la coagulation en lui ajoutant une solution de chlorure de calcium ou de sulfate de calcium (en général d'un sel soluble de calcium) en quantité suffisante pour que le mélange contienne un petit excès de sel de chaux dissous.

De leurs expériences ces auteurs concluent alors que la présence des sels de chaux, en solution dans le plasma sanguin, est une condition nécessaire pour la coagulation du sang : *La précipitation de la chaux à l'état d'oxalate, de fluorure ou de savon rend le sang incoagulable. L'addition de sels de chaux dissous au sang décalcifié non spontanément coagulable lui rend sa coagulabilité.*

La même année, Arthus (7) développe ces faits et admet que la chaux est indispensable à la transformation du fibrinogène en fibrine :

Les sels de calcium prennent part à la constitution de la molécule de fibrine ; la fibrine est un composé calcique ; les sels de calcium sont des agents fibrinoplastiques.

Le fibrinferment ne peut agir sur le fibrinogène qu'en présence des sels de calcium.

Sous l'influence du fibrinferment et en présence des sels de calcium, le fibrinogène du sang subit une transformation chimique qui donne lieu à la production d'un composé calcique, la fibrine.

Arthus obtient les mêmes résultats, en répétant sur les transsudats non spontanément coagulables et sur les solutions de fibrinogène, les expériences faites sur le sang.

Il reconnaît également que les sels de strontium ont les mêmes propriétés fibrinoplastiques que les sels de calcium, mais que les sels de magnésium et de baryum n'en ont aucune.

En 1891, Pekelharing (167) établit que les sels de chaux dissous dans le plasma jouent un rôle spécifique dans la genèse du fibrinferment et que celui-ci est un composé calcique parce que, se produisant en présence et par l'action des sels de chaux, il n'est pas détruit par la dialyse et parce que dans une solution de fibrinferment débarrassée de sels de calcium précipitables par un oxalate alcalin, il reste du calcium qu'on peut retrouver en pratiquant l'incinération. Il admet enfin, que le fibrinferment, après avoir cédé son calcium à l'un des termes de dédoublement du fibrinogène peut de nouveau fixer de la chaux pour reconstituer le ferment actif. Pour lui, le fibrinferment est une combinaison calcique capable de transporter les sels de chaux du plasma sur le fibrinogène pour produire un composé calcique, *la fibrine*, qui se précipite.

Olof Hammarsten, (122) à son tour, reprend les expériences de ses devanciers ou contemporains et en fait la critique. Laissant de côté, d'une façon absolue, la question de l'intervention du fibrinferment, il cherche uniquement à résoudre cette question : les sels de chaux du plasma sanguin précipitables par les oxalates d'alcalis sont-ils une condition nécessaire de l'action du fibrinferment sur le fibrinogène et de la production de la fibrine? Il prépare des plasmas décalcifiés, des solutions de fibrinogène

décalcifiées, des solutions de fibrinferment décalcifiées et il arrive aux résultats suivants :

Le plasma oxalaté ne coagule jamais spontanément, mais coagule par addition de sels de chaux.

Ainsi que l'a signalé Pekelharing, le plasma oxalaté ne contient point de ferment.

Le plasma décalcifié, mélangé à du sérum décalcifié, donne, en l'absence absolue de sels de calcium, de la fibrine typique en abondance.

O. Hammarsten recherche enfin si la fibrine contient de la chaux et trouve que la quantité de chaux fournie par la fibrine n'est pas supérieure à celle fournie par le fibrinogène correspondant; la fibrine n'est donc pas une combinaison calcique du fibrinogène. Les sels de chaux ne jouent aucun rôle indispensable dans la transformation du fibrinogène en fibrine, car s'il y a assez de ferment, la coagulation se produit abondante et typique dans les liquides décalcifiés comme dans les liquides non décalcifiés. L'action spécifique des sels de calcium se rattache donc à la production du fibrinferment.

En 1895, Alexander Schmidt (190), combat la théorie d'Arthus et Pagès. Se basant sur ce fait que divers sels neutres, tels que le sulfate de soude, le sulfate de magnésie, le chlorure de sodium, etc., empêchent la coagulation du sang, il prétend que ce n'est pas la précipitation des sels de chaux qui entraîne l'incoagulabilité du sang, mais bien l'addition d'un excès d'oxalate. Il admet que les oxalates possèdent au plus haut point le pouvoir anticoagulant, les fluorures un peu moins, les autres sels

neutres un peu moins encore. Et il démontre par addition de citrate de potasse au sang (le citrate ne précipitant pas les sels de chaux) que le sang citraté ne coagule pas parce qu'il est citraté et nullement parce qu'il est décalcifié, puisqu'il possède encore la totalité de ses sels de chaux. L'addition d'un excès de sel de chaux au sang citraté provoque la coagulation, parce que l'action favorisante du sel de chaux annule l'action empêchante du citrate.

En 1896, Arthus (12) répond aux objections d'Alexander Schmidt et démontre que les raisons de ce physiologiste sont insuffisantes pour établir que l'incoagulabilité du sang oxalaté est due à la présence d'un excès d'oxalate et maintient que la coagulation du sang n'est empêchée par les oxalates alcalins que parce que ces sels précipitent les sels solubles de chaux du plasma sanguin. Se basant sur les expériences de Pekelharing (168), il admet que c'est en agissant sur les sels de chaux que les citrates empêchent la coagulation du sang.

Mais il fait, néanmoins, cette réserve qu'il s'est surtout occupé de la coagulation du sang et non de la coagulation du plasma ou des transsudats ou des solutions artificielles de fibrinogène et que par suite sa conclusion de la nécessité des sels de chaux dans le phénomène de la coagulation n'est pas absolument en opposition avec celle d'Hammarsten, à savoir que les solutions de fibrinogène débarrassées de sels de chaux peuvent donner de la fibrine sous l'influence d'une solution de plasmase ne contenant pas de chaux.

Enfin, Arthus (13) lui-même, qui, nous l'avons vu, avait considéré la fibrine comme un composé calcique insoluble et avait admis que la coagulation résultait, par suite, de la fixation du calcium disponible dans le sang, sur le fibrinogène, sous l'influence du fibrin-ferment, reconnaît que les sels de chaux ne jouent aucun rôle indispensable dans la transformation du fibrinogène en fibrine.

M. A. Dastre, professeur de physiologie générale à la Faculté des sciences de Paris, a, d'ailleurs, ultérieurement montré que, dans l'action des sels dans la coagulation, il faut tenir compte de la dose. Les sels coagulants à faible dose peuvent être hostiles à la coagulation lorsqu'ils sont concentrés ; les sels qui agissent à haute dose peuvent rendre la coagulation plus difficile à faible dose : un certain équilibre salin est nécessaire à la coagulation.

Arthus admet que la coagulation du sang est un phénomène complexe dans lequel on peut distinguer deux phases successives : dans une première phase, il y a production de l'agent de coagulation, le fibrin-ferment ; dans une seconde phase, le fibrin-ferment produit agit sur le fibrinogène du plasma pour le transformer en fibrine.

Il nous semble utile de rechercher maintenant quelle est l'origine du fibrinogène et de la thrombine, puisque l'action réciproque de ces deux substances produit la fibrine.

c) ORIGINE DU FIBRINOGENE

Les physiologistes, une fois le fibrinogène découvert par Alexander Schmidt, se sont peu occupé de son origine.

A. Schmidt en avait fait un produit intermédiaire de la prise en caillot.

En 1877, L. Frédéricq (106) démontre que le fibrinogène est une globuline qui se coagule à 56°, insoluble dans l'eau, l'alcool, l'éther; il prouve que le fibrinogène préexiste dans le plasma circulant, qu'il est antérieur à la coagulation du sang et tout prêt pour le phénomène.

Les physiologistes ont fait dériver le fibrinogène, par une série de transformations successives, de la substance des leucocytes. C'est le physiologiste anglais Mathews (148) qui, en 1899, fait les premières recherches méthodiques et étendues pour établir l'origine du fibrinogène, il admet que le fibrinogène est une substance élaborée par les leucocytes de la paroi intestinale.

En 1905, M. M. Doyon (79), professeur adjoint à la Faculté de Médecine de Lyon et le physiologiste belge P. Nolf (81), arrivent indépendamment, et en s'appuyant sur des faits expérimentaux différents, à l'opinion que le fibrinogène est un produit de sécrétion interne du foie. En effet, leurs expériences sur le chien (M. Doyon) ont montré qu'après ablation du foie ou sa destruction à la suite d'injection intrastomacale de chloroforme ou de phosphore, ou par injection sous-cutanée ou intra-péritonéale d'un

sérum hépato-toxique, la quantité de fibrinogène du plasma diminue considérablement, en même temps que le sang devient incoagulable.

On ne sait pas encore avec quelles substances et par quel mécanisme la cellule hépatique forme le fibrinogène.

Notons, en passant, qu'inversement, il y aurait des organes destructeurs de fibrinogène. J.-P. Pawlow (165), en 1887, Chr. Bohr (24), en 1888, A. Dastre, en 1893, admettent que le poumon serait un de ces organes, à la suite d'expériences d'après lesquelles le sang, exclu de la grande circulation et contraint de circuler seulement dans le cœur et dans les poumons, perd rapidement sa coagulabilité.

Recherches personnelles sur le rôle du foie dans le phénomène de la coa- gulation du sang.

Dans le but de nous rendre compte de l'action du foie dans la coagulation et du rôle que pourrait éventuellement jouer l'oxygène dans ce phénomène, nous avons pensé qu'il serait intéressant d'étudier les effets des perturbations apportées dans la circulation hépatique particulièrement par la ligature de l'artère.

Nous savons, en effet, que le foie est irrigué par un double système de vaisseaux; des veineux : branches de la veine porte ramenant le sang de l'intestin ; des

artériels : branches de l'artère hépatique émanées du tronc coeliaque. Ces vaisseaux se réunissent après capillarisation, pour donner la veine sus-hépatique. Or, le sang de la veine porte est peu coagulable, celui de l'artère hépatique très coagulable, il en est de même du sang de la veine sus-hépatique. Nous nous sommes demandé si le mélange des deux sangs, artériel et veineux, n'était pas nécessaire pour une coagulation ultérieure. *Une action préalable du sang oxygéné n'est-elle pas nécessaire à la coagulation ?*

Le mélange de ces deux sangs, artériel et veineux, en perpétuel mouvement, n'est-il pas indispensable pour en amener la coagulation, ce moyen naturel par lequel s'arrêtent seules les hémorragies accidentelles des capillaires, des veines et parfois même des artéριοles ? Le sang rutilant et oxygéné des artères ne possède-t-il pas une action nécessaire à la coagulation ?

Nous avons alors cherché si la suppression du sang artériel hépatique n'amènerait pas quelques troubles dans la coagulation.

Nous avons opéré la ligature de l'artère hépatique chez le chien. Pour cela, nous avons dû faire plusieurs expériences, car il n'est pas toujours très facile d'opérer cette ligature. En effet, chez le chien le tronc coeliaque qui donne naissance à l'artère hépatique se détache relativement près de l'artère mésentérique supérieure avec laquelle on peut parfois le confondre. De plus, la ligature de ce tronc coeliaque apporterait des troubles circulatoires trop importants par suite de l'arrêt de la circulation dans

l'estomac et la rate. Il faut donc lier l'artère hépatique elle-même ; mais celle-ci a le désavantage de se partager en plusieurs troncs qu'on peut parfois confondre avec la branche principale ; d'où arrêt partiel seulement de la circulation hépatique si l'on ne lie qu'un de ces troncs.

1^{re} Expérience.— I. Ligature de l'artère hépatique chez un chien.

II. — Trois jours après, prise de sang dans la carotide droite ; nous constatons : retard dans la coagulation, qui n'est pas complète au bout de 17 minutes à la température ambiante de 20° ; complète en 25-30 minutes.

III Sept jours après, prise de sang dans la carotide gauche ; nous constatons : retard dans la coagulation qui n'est pas complète au bout de 20 minutes, à la température ambiante 18°, complète en 28-29 minutes.

IV. — Dix jours après, prise de sang dans l'artère fémorale gauche ; nous constatons : retard de la coagulation qui n'est pas complète après 17'-18', à la température ambiante de 17°, complète en 29 minutes.

Nous tuons alors le chien et nous en faisons l'autopsie ; nous constatons : adhérences péritonéales vésicule biliaire gonflée ; bile verte ; adhérence avec le canal cholédoque, d'où occlusion.

La ligature a porté sur une seule branche de l'artère hépatique.

Notre observation du retard de la coagulation après ligature de l'artère hépatique

est en rapport avec une observation de MM. Doyon et Cl. Gautier (83). Ces physiologistes ont, en effet, démontré que l'anémie artérielle du foie détermine une diminution de la teneur du sang en fibrine et des modifications de la coagulabilité. Le sang recueilli aux approches de la mort reste coulant, ou donne lentement un caillot mou. L'addition de sérum normal provoque en général, et en quelques instants, la prise en masse du sang recueilli dans ces conditions, mais le caillot est toujours sensiblement plus mou qu'un caillot normal.

2^e expérience. I. — Ligature de l'artère hépatique chez un chien.

II. — Trois jours après, prise de sang dans la carotide droite. Nous constatons coagulation en 15-20 minutes, avec formation de couenne, à la température ambiante de 24 degrés.

III. — Sept jours après. Prise dans la carotide gauche. Nous constatons : coagulation en 20 minutes avec formation de couenne, à la température ambiante de 19 degrés.

IV. — Nous tuons le chien et en faisons l'autopsie.

La branche liée intéresse une partie du foie, le duodénum et le pancréas.

3^e expérience. Ligature de l'artère hépatique chez un chien. Malheureusement notre animal meurt après l'opération. Nous faisons l'autopsie : l'artère hépatique est bien liée.

4^e expérience. I. — Ligature de l'artère hépatique chez une chienne.

II. — Trois jours après. Prise de sang dans la ca-

rotide droite. Nous constatons coagulation en 18-20 minutes.

III. — Sept jours après. Prise de sang dans la carotide gauche. Le sang est moins vermeil qu'habituellement. Nous constatons coagulation en 12 minutes avec formation de couenne.

Nous tuons la chienne et en faisons l'autopsie. La ligature a bien porté sur l'artère hépatique qui s'est oblitérée et rompue. Les deux fils de soie ne sont pas détachés.

La ligature de l'artère hépatique n'empêche donc pas la coagulation du sang de l'animal opéré, mais la retarde en donnant un caillot plus mou. D'après MM. Doyon et Gautier (83) ce caillot mou et plus lent à se former serait dû à une production moindre de fibrinogène. Ces auteurs ont, du moins, montré et expliqué ainsi ce fait, par des dosages de fibrine dans le sang. Sans attaquer leurs conclusions, rien ne nous empêche de penser que cette diminution de production du fibrinogène est en rapport avec la suppression de sang oxygéné dans l'intérieur du foie.

d) ORIGINE DE LA THROMBINE

Nous avons vu qu'après la découverte du fibrinferment par Alexander Schmidt, les physiologistes, sauf Freund, ont admis l'existence et la nécessité de ce ferment pour la production du phénomène de la coagulation du sang.

Il nous semble que la question de l'origine de ce fibrinferment, ou thrombine ou plasmase est intime-

ment liée à la compréhension du phénomène de la coagulation.

La transformation du fibrinogène en fibrine, dans le phénomène de la coagulation, est la conséquence de l'intervention de la thrombine. On peut, en effet par des procédés appropriés, extraire du sérum du sang une substance qui possède la propriété de faire coaguler le plasma magnésien, les transsudats séreux, les solutions de fibrinogène, le plasma de sang de cheval préparé et filtré à froid, liquides non spontanément coagulables; cette substance est la thrombine ou fibrinferment ou plasmase.

D'où vient-elle ?

Nous avons vu que la théorie la plus en faveur est celle qui fait provenir la plasmase des globules blancs, par destruction de ces derniers.

Pendant nous verrons plus loin que cette hypothèse n'est pas universellement admise.

En 1876, Alexander Schmidt, démontre que la thrombine n'existe pas dans le sang en circulation : elle apparaît lorsque le sang est sorti des vaisseaux. On peut considérer les liquides de transsudatsséreux comme sensiblement équivalents au plasma sanguin, or ils ne contiennent point de thrombine, car ils ne sont point spontanément coagulables, mais coagulent par addition de thrombine. D'autre part le sang du cheval, refroidi aussitôt après la prise et maintenu au voisinage de 0° , permet d'obtenir un plasma qui, débarrassé des éléments en suspension par filtration à basse température, ne coagule qu'avec une extrême lenteur quand il est ramené à la température

ordinaire. En opérant avec le plasma obtenu par la méthode de la jugulaire, L. Frédéricq a pu obtenir un plasma non spontanément coagulable par manque de fibrinferment. Enfin, Delezenne, en recueillant du sang au moyen d'une canule introduite dans l'artère d'un oiseau et en centrifugeant aussitôt ce sang a obtenu un plasma non spontanément coagulable par manque de fibrinferment.

Il ne paraît guère possible d'attribuer essentiellement aux hématies la formation de la thrombine, car il existe des liquides organiques tels que la lymphe, qui sont spontanément coagulables et dont le sérum contient du fibrinferment : or, la lymphe ne contient pas de globules rouges. Nous savons également que le plasma de cheval, séparé de ses globules rouges, coagule et le sérum correspondant contient du fibrinferment.

Nous avons vu précédemment, en étudiant l'action des tissus et le rôle des leucocytes dans la coagulation du sang, que, pour la plupart des physiologistes, la source principale à laquelle le sang emprunte le ferment, est la masse des leucocytes.

Cependant, tous les chimistes physiologistes qui ont fait des recherches sur l'origine et la nature de la thrombine n'ont pas toujours été d'accord et ont presque tous émis une opinion particulière.

En 1883, Rauschenbach (171) montre que les leucocytes ne sont pas capables de faire coaguler tous les milieux contenant du fibrinogène ; inactifs ou très peu actifs à l'égard du plasma dilué avec du sulfate de magnésie ou des transsudats, ils provoquent,

au contraire, une très rapide coagulation dans le plasma de cheval filtré à froid et cette coagulation est accompagnée de grandes quantités de thrombine. Rauschenbach conclut que les leucocytes contiennent non pas la thrombine, mais une *prothrombine* qui n'est mise en liberté que grâce à une action primitive du plasma sur les leucocytes. La *prothrombine* ne serait d'ailleurs pas sécrétée exclusivement par les globules blancs, mais on la rencontrerait aussi dans un grand nombre de cellules, d'origine très différente : spermatozoïdes de vertébrés, protozoaires, levures, microbes, etc.

Ce physiologiste introduit ainsi dans l'explication du phénomène de la coagulation, un troisième facteur sans lequel il n'y a pas de coagulation, parce que pas de thrombine, lorsqu'il confère au plasma la propriété de transformer la *prothrombine* en thrombine. Pour lui, il faut deux facteurs pour aboutir à la thrombine seule et trois pour aboutir à la fibrine, en passant par la thrombine.

En 1886, Wooldridge (204) montre que la thrombine est un produit de la coagulation et l'accompagne, et que son apparition est parfaitement indépendante de la présence de cellules et peut être mise en évidence dans des liquides filtrés tels que le plasma de peptone, le plasma au chlorure de sodium, dans lesquels il provoque la coagulation par simple dilution.

Arthus (7), en 1890, considère dans la coagulation du sang, deux phénomènes : une production de fibrinferment, et un phénomène chimique dû à

l'action de ce fibrinferment et remarque que certaines conditions qui favorisent la production du fibrinferment peuvent retarder le phénomène chimique de la coagulation, et inversement. Il admet alors que le fibrinferment ne préexiste pas dans le sang circulant, ne se forme pas par suite de l'activité vitale des éléments cellulaires en dehors des vaisseaux, mais résulte de la destruction des éléments cellulaires.

Pour ce physiologiste, la coagulation du sang s'accompagne d'une destruction des globules blancs ; quand on laisse se réchauffer le plasma de sang de cheval refroidi, on voit les premiers filaments de fibrine englober les leucocytes, puis ceux-ci se détruire, pendant que progresse la coagulation. Heyl a trouvé que, pendant ce phénomène, il y a destruction d'environ 70 % des globules blancs et seulement de 1 à 2 % des globules rouges.

Pekelharing (167), en 1891, établit, ainsi que nous l'avons vu précédemment, que les sels de chaux dissous dans le plasma jouent un rôle spécifique dans la genèse du fibrinferment et que celui-ci est un composé calcique. Il admet enfin que le fibrinferment, après avoir cédé son calcium à l'un des termes de dédoublement du fibrinogène, peut de nouveau fixer de la chaux pour reconstituer le ferment actif.

Alexander Schmidt (189), à son tour, admet que le fibrinferment n'existe pas dans les globules blancs sous forme de fibrinferment, mais existe dans le plasma, sous la forme de *zymogène*, capable dans certaines conditions, sous l'influence de certaines substances sécrétées par les leucocytes, de se trans

former en ferment. Il appelle ces substances, *substances zymoplastiques* et les obtient en épuisant les tissus cellulaires par l'alcool ; l'extrait alcoolique contient ces substances capables de transformer la prothrombine en thrombine. Ajoutées au sérum, elles augmentent considérablement son pouvoir coagulant, ou le font réapparaître s'il est éteint.

La nucléoalbumine zymogène qui peut se transformer en fibrin ferment par fixation de sels de chaux a été trouvée dans le plasma de divers animaux, rendu non spontanément coagulable par addition de sulfate de magnésie ou d'oxalate de potasse. On l'en précipite partiellement par dialyse ou par le chlorure de sodium à saturation et totalement par le sulfate de magnésie à saturation. On l'a d'ailleurs obtenue plus pure par d'autres procédés.

Cette théorie que les plasmas sanguins non coagulables contiennent une substance qui, avec les sels de chaux, donne une substance identique au fibrin ferment et provoque ainsi la coagulation de ces plasmas, a été combattue par plusieurs auteurs.

En 1893, Wright (206) nie l'existence du fibrin ferment nucléoalbumine et raye cette substance de la liste des substances coagulantes.

Lilienfeld (141) admet que le fibrin ferment n'est pas un agent de coagulation mais un produit de coagulation et n'accorde aucun rôle aux sels de chaux dans la production de ce fibrin ferment.

Pour lui la transformation du fibrinogène s'accomplit sans aucune action des sels de chaux, par suite de l'intervention des substances nucléiniques issues

des leucocytes. Les sels de chaux auraient pour unique effet de précipiter sous forme de combinaison calcaïque insoluble l'un des produits de transformation du fibrinogène, la thrombosine.

Mais Schœfer (180), Cramer (42) et enfin Olof Hammarsten (122) démontrent que la thrombosine de Lilienfeld n'est que du fibrinogène non modifié. O. Hammarsten montre que l'action spécifique des sels de chaux se rattache à la production du fibrinferment.

Halliburton et Brodie (120) montrent les différences qui existent entre la nucléalbumine et la thrombosine : le fibrinferment n'est pas coagulable par l'alcool, — il provoque la coagulation du plasma sanguin salé, — injecté dans les veines il ne provoque point de coagulation ; la nucléalbumine, au contraire, est coagulable par l'alcool, — ne provoque pas la coagulation du plasma salé, — provoque la coagulation intravasculaire.

Pekelharing (169) réfute alors les objections de Brodie et Halliburton : l'alcool fait diminuer la solubilité de la nucléalbumine mais ne la fait pas disparaître complètement. La solubilité du ferment préparé en partant du sérum et conservé dans l'alcool diminue également ; — c'est la présence du sel de magnésie dans le plasma magnésien, qui empêche la combinaison de la nucléalbumine avec les sels de chaux ; — enfin les solutions de fibrinferment préparées par les méthodes de Schmidt et d'Hammarsten, sont trop faibles, le ferment de Buchanan-Gamgee, plus énergique, provoque toujours des coagulations intravasculaires.

Cependant en 1903, A. Dastre (47) à la suite de recherches très minutieuses établit que la production de l'agent coagulateur, fibrinferment, n'est pas la conséquence nécessaire de la destruction anatomique des globules blancs, puisque la coagulation peut avoir lieu sans destruction de leucocytes :

« La production du ferment est une réaction du
« globule encore vivant contre certaines excitations
« du milieu ambiant et son émission consécutive
« dans ce milieu dépend également de la constitution
« physique et chimique de ce milieu.

« J'ai toujours considéré l'émission du fibrinfer-
« ment comme due à diverses conditions du milieu
« dont la plus évidente est la condition osmotique
« (hypotonie). J'ai de plus soutenu que l'action coa-
« gulante du fibrinferment une fois formé sur le
« fibrinogène était elle-même liée à la constitution
« physico-chimique du milieu et que c'était celle-ci
« qui réglait la fixation d'eau sur la particule de
« fibrinogène, fixation d'eau qui est l'alpha et l'oméga
« de la coagulation.

« M. Arthus a établi que la formation du fibrinfer-
« ment est progressive. Nulle dans le sang circulant,
« elle croît après la saignée et augmente encore
« après la coagulation complète. Pour lui, la pro-
« duction du ferment est l'effet d'une activité phy-
« siologique. Je pense, quant à moi, qu'il faut distin-
« guer entre la production endocellulaire du ferment
« et son émission au dehors. La production (sécré-
« tion) pourrait être accidentelle ou pathologique,
« en ce sens qu'elle serait déterminée par des con-

« ditions de milieu, rares ou même inexistantes à
« l'état normal. Il faudrait reconnaître des conditions
« excito-zymogènes (contact des corps solides) et
« des conditions fréno-zymogènes (plasma de pep-
« tone, plasma de peptone hépatique). Quant à
« l'émission du ferment elle serait surtout sous la
« dépendance des conditions osmotiques du milieu ».

La même année, M. Arthus (18) publie la note suivante : « En réalité, la production du fibrin ferment
« n'est pas un phénomène cadavérique, c'est un
« phénomène physiologique, une véritable sécré-
« tion... »

« Le fibrin ferment ne se produit pas ou ne se pro-
« duit plus en présence de fluorure de Na qui sus-
« pend les manifestations vitales du protoplasma
« Le fibrin ferment ne se produit pas ou ne se produit
« plus dans les sangs dilués d'un grand nombre
« de volumes d'eau distillée, qui détruit les éléments
« figurés et, par suite, en empêche les manifesta-
« tions vitales. La production du fibrin ferment est
« un phénomène de sécrétion physiologique.

« Une sécrétion est provoquée par une excitation,
« des excitations différentes pouvant engendrer une
« même sécrétion. La sécrétion du fibrin ferment
« par les leucocytes peut être provoquée par des
« excitations diverses mécaniques ou chimiques.
« Quand le sang est extrait des vaisseaux et re-
« cueilli dans un verre la coagulation se produit ;
« du fibrin ferment a été sécrété : il faut admettre
« que le contact avec une paroi autre que la paroi
« vasculaire normale constitue une excitation mé-

« canique des leucocytes, et cette opinion est confirmée par les faits suivants :

« 1° Le battage du sang en augmentant les surfaces de contact, active la coagulation du sang.

« 2° Quand la coagulation se produit *in vitro* elle commence toujours au contact des objets solides, parois des vases, etc.

« 3° Quand on recueille le sang dans un tube vaseliné ou paraffiné, introduit dans un vaisseau, le sang ne se coagule pas ; or, le liquide ne mouillant pas les parois vaselinées ou paraffinées, il n'y a pas contact des leucocytes avec les corps solides.

« La sécrétion du fibrinferment peut être provoquée par des agents chimiques...

« Dans la défense de l'organisme contre les hémorragies, les leucocytes jouent un rôle de sécrétion, rôle actif, rôle physiologique, ils ne sont pas passifs engendrant comme on l'a supposé à tort, du fibrinferment par destruction cadavérique ».

Fuld et Spiro (112) et Morawitz (153) en 1905, à la suite de travaux importants dans lesquels ils étudient des liquides différents, arrivent à des opinions absolument concordantes entre elles et qui se rapprochent beaucoup de l'opinion émise en 1892 par Alexander Schmidt.

Pour Morawitz (153), la thrombine est le produit de la coopération de trois substances : le *thrombogène* contenu dans le plasma circulant ; la *trombokinasé* fournie dans les conditions normales par les plaquettes sanguines et probablement aussi par les

leucocytes, à la sortie du sang des vaisseaux, de même que par les tissus; enfin les *sels de chaux*. C'est en présence d'une concentration suffisante de ces sels que la thrombokinasé transforme le thrombogène en thrombine. Morawitz, montre enfin que le sérum contient, à côté de sa thrombine, un excédent de thrombogène que l'on peut activer par de la thrombokinasé. D'après cet auteur, il faut concevoir l'action de la thrombokinasé sur le thrombogène, comme analogue à celle de l'entérokinasé de Pawlow sur la protrypsine pour la transformer en tryptine.

Cette nouvelle théorie, se rapproche de la dernière d'Alexander Schmidt, dans laquelle le zymogène (thrombogène) devient fibrinogène (thrombine) sous l'action des substances zymoplastiques (thrombokinasé) et tient compte de l'intervention nécessaire des sels de chaux dans la formation de la thrombine, telle que l'ont établi les travaux d'Arthus, de Pekelharing et d'Olof Hammarsten.

Les divergences que nous venons de remarquer entre les divers physiologistes proviennent, sans doute, de ce qu'ils ont presque exclusivement travaillé avec des liquides naturels, mélanges absolument complexes dont les constituants ne sont pas toujours, non seulement en teneur égale dans des liquides de même espèce, mais de provenances différentes, mais même dans le même liquide, suivant le moment de son obtention. C'est probablement à cela qu'il faut attribuer les variations sans causes connues de la coagulabilité du sang :

Si l'on recueille, en même temps, trois gouttes de sang de l'oreille d'un lapin, ces trois gouttes ne coagulent pas toujours dans le même laps de temps ; il y a des différences qui vont du simple au double ; c'est tantôt la première, tantôt la dernière goutte qui coagule le plus vite ; l'étalement de la goutte, sa grosseur, entrent probablement pour une part dans la rapidité plus ou moins grande de la coagulation, sans toutefois que l'observation permette d'établir aucune règle à ce sujet.

Hayem (126) a étudié ces variations, sans cause connue, de la coagulabilité du sang et a constaté que, chez un même chien, le sang qui coagulait une première fois en une minute, coagulait quelques jours plus tard en vingt minutes seulement. Chez le chien, le sang pris au même moment dans la veine de l'oreille et dans la veine saphène, coagulait le premier en neuf minutes, le second en deux minutes. La coagulabilité, si variable déjà chez un même animal, doit l'être davantage encore chez deux individus différents, d'une même espèce, ou chez deux animaux d'espèces différentes, de sorte que les résultats obtenus ne peuvent légitimement être absolument comparés.

D'autre part, nous avons vu que les physiologistes ont très souvent étudié, *in vitro*, le phénomène de la coagulation du sang, soit sur des liquides non spontanément coagulables, mais qui ne sont plus le sang, soit sur le sang lui-même rendu incoagulable par adjonction de produits chimiques ou de certaines substances organiques. Or, la composition du sang

étant très variable et sans cesse différente, physiologiquement du moins, il est assez difficile de faire la part exacte qui revient aux substances ajoutées. Aussi croyons-nous utile de rappeler ici quelques notions sur les substances anticoagulantes avant de relater les recherches de P. Nolf, qui prend pour étalon une solution de fibrinogène obtenue d'après la méthode d'Hammarsten.

e) SUBSTANCES ANTICOAGULANTES

1° **Substances agissant *in vitro*.** — Nous avons vu qu'on peut, *in vitro*, empêcher la coagulation du sang par addition de diverses substances.

Sels. — Hewson, en 1774, Lecam, en 1837, Berzélius, Denis de Commercy ont obtenu l'incoagulabilité par addition de solutions concentrées de divers sels : chlorure de sodium, sulfate de magnésie, sulfate de soude, carbonate de soude. Müller l'obtient par addition de sucre, Sabbatani (178), par addition de bicarbonate de soude.

Arthus et Pagès (19) ajoutent un oxalate alcalin ou un fluorure alcalin, ou un savon alcalin, ainsi que nous l'avons vu précédemment, et, après avoir prétendu que ces sels empêchaient la coagulation, parce qu'ils précipitaient les sels de calcium, admettent finalement que le plasma de sang oxalaté ou fluoré ne coagule pas parce qu'il ne contient pas de ferment et que l'addition de chaux a pour effet de transformer le proferment en fibrinferment.

Arthus, Fleig et Lefébure (103) constatent que la chaux en excès empêche la coagulation.

Pekelharing, Alexander Schmidt, Arthus, Luigi Sabbatani (178) constatent également que le citrate de soude (mono, bi et surtout trisodique), ainsi que l'acide citrique empêchent la coagulation du sang, bien qu'ils n'en précipitent pas les sels de chaux. Le mécanisme de leur action n'est pas encore élucidé.

Chlorophylle. — En 1903, Marcel Cordier (37) constate l'action anticoagulante d'une solution alcoolique de chlorophylle et arrive aux résultats suivants :

« Il semble que cette action soit due au pigment
« vert lui-même ;

« La chlorophylle ne fait pas avec le sang une
« véritable combinaison, mais semble plutôt agir par
« un simple effet de présence ;

« La chlorophylle n'agit pas sur les sels calcaires
« en les détruisant, car des sels de calcium ajoutés
« même en abondance n'amènent pas la coagulation.

« Le fibrinogène est encore susceptible d'être
« précipité par des quantités convenables de sel
« marin. »

L'année suivante, ce jeune savant (38) reprend ses recherches avec une chlorophylle préparée par un procédé permettant d'éliminer l'alcool, et conclut :

« En résumé, la chlorophylle aqueuse, comme la
« chlorophylle alcoolique, empêche la coagulation
« du sang ; son mode d'action s'exerce probablement
« sur le fibrinferment ; le fibrinogène, en effet,
« demeure intact (la précipitation par NaCl à 25 0/0

« et l'addition de sels de calcium ne changent rien au « phénomène). Il est probable que, là encore, on se « trouve en présence d'une énergie spéciale emma- « gasinée par le pigment et capable d'agir comme « agent antidiastasique ».

2° **Substances agissant in vivo.** — Enfin, un certain nombre de substances qui sont sans action appréciable lorsqu'on les mêle au sang, *in vitro*, et certaines également actives, *in vitro*, provoquent l'incoagulabilité lorsqu'on les injecte, *in vivo*, dans les veines, en quantité convenable. Le sang ne coagule plus ou seulement longtemps après. Ces substances anticoagulantes sont parfois très diverses au point de vue chimique; nous allons rapidement les passer en revue.

Les élèves d'Alexander Schmidt, dans des recherches de cet ordre, sont arrivés à des résultats assez discordants.

Albumoses. — Ludwig, préoccupé du problème de l'origine des albumines dans le sang, injecte dans les veines d'un animal les premiers produits de la digestion azotée et constate que cette injection produit l'incoagulabilité du sang.

En 1880, Schmidt-Mülheim (191), Albertoni (4) et Fano (102) établissent que, chez le chien, l'injection intraveineuse d'une solution de peptone du commerce (peptone de Witte), à la dose de trois décigrammes par kilog d'animal, produit l'incoagulabilité du sang ultérieurement extrait des vaisseaux.

Extraits d'organes. — En 1891, Wooldridge (205) provoque, le premier, expérimentalement, des

coagulations intravasculaires par des substances qu'il appelle fibrinogènes des tissus (extrait de thymus, extrait de testicules). Il désigne sous le nom de phase positive de la coagulation, la production des caillots dans les vaisseaux et, sous le nom de phase négative de la coagulation, la diminution ou la suppression de la coagulabilité du sang.

La même année, Heidenhain (129), démontre que certains extraits d'organes (extrait de muscle d'écrevisse, de corps d'anodonte, de foie et d'intestin de chien) peuvent suspendre ou arrêter la coagulation du sang ou de la lymphe, lorsqu'on les introduit dans l'organisme par injections intraveineuses.

Signalons encore les travaux de Haycraft (125) en 1884, sur l'injection intraveineuse d'une macération aqueuse de la partie antérieure de la sangsue médicinale (extrait de têtes de sangsue); d'Abelous et Billard (177) sur l'action anticoagulante du foie des crustacés, et de Dickinson (76), Pekelharing, Spiro et Ellinger (195) sur l'action de l'injection intraveineuse d'extrait de têtes de sangsues sur la coagulabilité du sang : l'extrait de têtes de sangsues empêche la coagulation en entravant la mise en liberté du zymogène.

Venins. — Enfin, pour être complet, signalons encore les recherches de divers auteurs sur l'action des venins sur la coagulabilité du sang. Fontana, dès 1787, Brainard en 1854; Weir Mitchell en 1860, Halford en 1873, Feoktistow en 1888 et Martin (145) ont étudié avec soin l'action des venins de vipère ou de quelques serpents australiens : ils ont constaté

que leur injection produit soit une incoagulabilité absolue, soit un grand retard de la coagulation. Le mécanisme de leur action n'est pas encore défini.

Curare. — Enfin, M. Doyon (80) en 1908 a montré que le curare détermine l'incoagulabilité du sang dans certaines conditions et a obtenu cet effet d'une manière constante chez des chiens.

f) EXPLICATIONS DIVERSES DE L'INCOAGULABILITÉ
OBTENUE « IN VIVO »

En 1892, Pekelharing (168) prouve que les fibrinogènes de tissus de Wooldridge ne sont autre chose que des nucléoalbumines et il obtient, lui aussi, l'incoagulabilité avec la nucléoalbumine du sang. Il étudie ensuite l'action d'injections de peptone de Witte additionnée de sels de chaux en excès et observe qu'il n'y a pas alors d'incoagulabilité du sang, et il conclut que le sang peptoné n'est point coagulable parce que la peptone y retient les sels de chaux.

Pour lui le zymogène ne peut donner du fibrinferment que sous l'action des sels de chaux et le plasma peptoné ne coagule pas parce qu'il ne contient point de fibrinferment.

Dastre et Floresco (50), au contraire, admettent que le plasma peptoné contient du fibrinferment en nature, mais que son action est suspendue par la constitution chimique du milieu.

Il faut, disent-ils, que la liqueur contienne des sels de chaux dans un certain équilibre chimique et qu'elle soit elle-même dans un certain état d'équili-

bre chimique, or l'injection intraveineuse de protéoses, trouble cet équilibre de même que les décalcifiants et les citrates.

Mais la majorité des auteurs admet que les protéoses disparaissent très rapidement du sang après l'injection intraveineuse. Schmidt-Mülheim (191), Hofmeister (131), Neumeister (155), Shore (193) n'en retrouvent plus après un temps très court. Seul Starling (196), en 1893, peut les mettre en évidence dans du sang extrait des vaisseaux, une heure après l'injection intravasculaire.

Dans tous les cas, la quantité de protéoses contenue dans le sang de peptone non spontanément coagulable est très faible, une partie au moins, sinon la totalité, des substances injectées ayant disparu. Cependant ce sang si peu chargé de protéoses possède la propriété, *in vitro*, d'empêcher la coagulation d'un volume égal de sang de chien directement extrait des vaisseaux.

Les physiologistes rejettent l'hypothèse de Pekelharing et admettent l'apparition dans le sang peptoné d'une substance de formation nouvelle. Schmidt-Mülheim, Grosjean (119), Ledoux (140) admettent que cette substance résulte de la transformation des protéoses dans l'organisme du chien. Fano admet qu'elle résulte de la transformation des albumines du sang par les protéoses.

En 1895, Contejean (34) admet que la substance anticoagulante est un produit de réaction de l'organisme (ou de certains tissus de l'organisme) sous l'influence des protéoses. Le premier, il recherche où

se produit cette substance anticoagulante, constate qu'elle ne se produit en quantité appréciable ni dans les thyroïdes, ni dans les reins, ni dans le pancréas, ni dans les muscles, et il admet que le foie et la masse intestinale contribuent activement, principalement sinon exclusivement, à la production de la substance anticoagulante. Après lui, plusieurs physiologistes mettent en évidence le rôle du foie dans la production de la substance anticoagulante et tendent à en faire le siège unique de sa production ; néanmoins, Contejean (35) ne cesse d'affirmer le rôle des intestins dans la production de la substance anticoagulante.

En 1896, Gley et Pachon (115) rendent une injection de protéoses inefficace, en agissant sur le foie de diverses manières.

La même année, Delezenne (58) constate que le foie isolé de l'organisme peut former, en présence de protéoses, une substance anticoagulante. En collaboration avec Hédon (128) il constate de la façon la plus nette que l'extirpation du foie enlève à l'injection de peptone de Witte, même à dose très forte (six à sept décigrammes par kilog d'animal) son effet anticoagulant. Ces auteurs établissent ainsi d'une façon définitive que la substance inconnue produite par l'organisme en réponse à l'injection de peptone de Witte, substance anticoagulante appelée ultérieurement *antithrombine* par Morawitz, est un produit de l'activité hépatique.

Poursuivant ses recherches, Delezenne (63) démontre ultérieurement que la réaction antithrom-

bique du foie n'a pas pour cause directe la peptone mais les produits que les leucocytes abandonnent au plasma, quand ils sont touchés par la peptone et établit que la réaction antithrombique du foie peut être provoquée par de nombreuses substances, pour la plupart déjà indiquées par Heidenhain. A la suite de ses études sur le plasma d'histone, sur le plasma d'hirudine et sur les plasmas spontanément coagulables d'oiseaux, de reptiles et de poissons, il conclut que toutes les substances dites anticoagulantes déterminent, par un mécanisme d'action identique, la formation par le foie, d'un agent anticoagulant qui est le même dans tous les cas.

En 1905, Fuld et Spiro (112) et Morawitz (153), ainsi que nous l'avons vu précédemment, admettent l'existence d'une *antithrombine* dans le plasma peptoné et celle d'une *antikinase* dans le plasma hiru-diné. Ils prétendent que l'action de ces substances s'ajoute à celle de tous les agents de la coagulation normale.

III — Théories les plus récentes sur la coagulation du sang.

En 1906, et années suivantes, P. Nolf (161) entreprend d'importantes recherches dont voici le résumé :

« Dans les conditions les plus simples de la coa-

« gulation chez les mammifères, quatre facteurs
« interviennent : les sels de chaux et trois subs-
« tances protéiques.

« La première de ces substances protéiques est
« fournie par les leucocytes ; c'est la *leucothrom-*
« *bine*. La deuxième et la troisième sont d'origine
« hépatique ; ce sont l'*hépatothrombine* et le *fibri-*
« *nogène*.

« En présence des sels de chaux, la leucothrom-
« bine et l'hépatothrombine s'unissent additivement
« pour former la thrombine.

« La thrombine précipite le fibrinogène sous
« forme de fibrine en s'unissant à lui.

« Les phénomènes de coagulation sont, dans
« leur essence, des précipitations mutuelles de col-
« loïdes.

« Quand l'hépatothrombine se trouve en excès
« dans un liquide naturel, elle s'oppose à la coagu-
« lation, en raison de son action solvante à l'égard
« du fibrinogène. C'est à la richesse très grande en
« hépatothrombine du plasma de propeptone qu'il
« faut attribuer le pouvoir antithrombique de ce
« liquide.

« Quand la leucothrombine, au lieu d'être dis-
« soute dans un milieu, s'y trouve émulsionnée à
« l'état de particules celles-ci s'enveloppent de
« thrombine. Introduites en grande quantité dans
« une solution diluée de fibrinogène, les particules
« chargées de thrombine la dépouillent complète-
« ment ; le fibrinogène, en se coagulant à leur sur-
« face, produit leur agglutination ; le liquide surna-

« geant reste complètement fluide.

« Il y a donc deux formes de coagulation : celle
« que produit la thrombine dissoute, c'est la coagu-
« lation qui gélifie les liquides, et celle que produit
« la thrombine solide finement divisée, c'est l'agglu-
« tination qui en agglomère les particules.

« Des trois colloïdes constitutifs de la fibrine, le
« premier, la leucothrombine, est un enzyme pro-
« téolytique ; les deux autres sont les matériaux
« fermentescibles destinés à subir l'action du
« premier. »

Enfin, récemment, Iscovesco (132) vient d'émettre une théorie nouvelle basée sur les résultats d'une étude approfondie de la physico-chimie du plasma sanguin. Ce savant, admet, en effet, qu'il y a dans le plasma sanguin deux globulines : une globuline électro-négative précipitable par le fer colloïdal, une globuline électro-positive précipitable par l'arsenic colloïdal.

Ces deux globulines existent en quantités différentes dans le plasma sanguin ; il y a excès de la globuline électro-positive, qui se retrouve seule en effet dans le sérum. Des quantités convenables des deux globulines se combinent pour donner le fibrinogène dont la fibrine ne serait qu'une forme précipitée.

En 1907, Morawitz et Rehn (154) ont soutenu que la genèse du fibrinogène est sous la dépendance du tissu myéloïde, mais, en 1908, MM. Doyon, Cl. Gautier et J. Mawaz (82) ont montré que la moelle osseuse n'exerce aucune influence sur la génération de la fibrine.

En 1907, enfin, MM. Le Sourd et Ph. Pagniez (140'), reprenant et continuant les recherches de Hayem et les leurs ont étudié le rôle des hémato blastes ou plaquettes sanguines dans la coagulation et ont reconnu que ces plaquettes peuvent, suivant les conditions expérimentales, montrer des propriétés identiques ou différentes de celles du sérum sanguin dont le fibrin ferment fait indifféremment coaguler le liquide d'hydrocèle et les divers plasmas.

ETUDE CRITIQUE ET EXPERIMENTALE SUR LE ROLE DE L'OXYGÈNE DANS LE PHÉ- NOMÈNE DE LA COAGULATION DU SANG.

Quelles que soient les théories diverses émises jusqu'à ce jour pour expliquer le phénomène de la coagulation du sang, il semble qu'une des premières idées qui doivent traverser l'esprit du chimiste physiologiste voulant étudier soit la cause de la coagulation du sang, soit les faits chimiques de cette coagulation, est que l'oxygène peut jouer un rôle plus ou moins important dans ce phénomène.

En effet, en 1770, Hewson, le premier, pense que le sang coagule, à sa sortie des vaisseaux, *parce qu'il est en contact avec l'air*, c'est-à-dire que l'oxygène de l'air est absolument nécessaire.

En 1856, Denis de Commercý (73) admet l'existence d'un corps qui serait dissous dans le sang circulant grâce aux sels, et qui se transformerait en fibrine *au contact de l'air*.

En 1858, Denis (74) appelle *plasmine* cette substance albuminoïde, origine de la fibrine, qu'il vient de découvrir.

En 1861 (75) il reconnaît « qu'elle a la propriété

« de déterminer la coagulation du sang en s'y solidifiant *sans l'intervention d'aucune cause appréciable* ». Il semble donc déjà à ce moment ne plus croire à la nécessité du contact de l'air. Il prépare ensuite la plasmine et constate que, dissoute dans quinze à vingt parties d'eau froide, elle se prend en masse solide, gélatineuse, transparente, qu'on peut par pression réduire en une matière filamenteuse qui consiste en fibrine; *et cela qu'on ait opéré avec de l'eau aérée et à l'air libre ou avec de l'eau privée d'air et en vase clos*. De sorte que, pour lui, le contact de l'air (oxygène) n'est donc plus indispensable.

En 1861 (181), Alexander Schmidt (de Dorpat), dans un premier mémoire, montre que l'*agent coagulant n'est pas un gaz*, mais constate qu'il faut considérer les globules comme origine de la coagulation. Il considère l'hémoglobine comme substance fibrinoplastique et admet que l'agent coagulant pourrait bien être l'hématocristalline (*substance oxygénée*), car on produit rapidement la coagulation des tansudats en y ajoutant des cristaux de cette substance.

En 1862 (182), dans un second mémoire, Alexander Schmidt montre que ce n'est pas la matière colorante du sang qui est l'agent fibrinoplastique (on peut, en effet, précipiter des solutions d'hématocristalline par le gaz carbonique une globuline qui possède le pouvoir fibrinoplastique, tandis que la solution colorée, débarrassée de globuline ne le possède en aucune façon). *Donc, pour lui, l'oxygène n'est pas indispensable*.

Toutefois, en 1871 (183), Alexander Schmidt ad-

met que l'hémoglobine a une *action accélératrice* sur la coagulation.

En 1872 (184), Alexander Schmidt sépare nettement la substance fibrinoplastique de la sérumalbumine et reconnaît que Brücke (29) a raison d'attribuer la propriété fibrinoplastique à des impuretés de la globuline. Quant à ces impuretés, elles correspondent à un ferment qu'on peut isoler : *le fibrin-ferment*.

En 1875-1876 (187), Alexander Schmidt constate que ce ferment ne préexiste pas dans le sang ; *il n'y prend naissance que lorsque le sang est sorti des vaisseaux*.

Brücke (28), en 1857, ayant établi expérimentalement le rôle de la paroi vasculaire, les auteurs admettent alors que le sang ne coagule pas dans les vaisseaux, parce qu'il est en contact avec la paroi vasculaire, et qu'il coagule en dehors des vaisseaux *parce qu'il n'est plus en contact avec cette paroi*. Ils admettent, également alors, d'une façon générale, *qu'il ne faut pas chercher la cause de la coagulation dans le contact de l'air*, se basant sur ce fait que le sang coagule lorsqu'il est reçu dans le vide barométrique sans avoir jamais été en contact avec l'air.

Avec Denis (de Commercy), Alexander Schmidt et Olof Hammarsten, les physiologistes admettent que la coagulation du sang est essentiellement caractérisée par la formation de la fibrine.

Ainsi que nous l'avons vu au début de ce travail, tous les travaux récents ont plutôt cherché à expliquer le mécanisme intime du phénomène de la coa-

gulation du sang, en délaissant complètement le rôle possible de l'oxygène.

Cependant, en 1889-1890, M. Raphaël Dubois (85), professeur de physiologie générale et comparée à la Faculté des Sciences de l'Université de Lyon, à la suite de recherches sur la façon dont se fait la solidification du fil de soie à la sortie de la glande séricigène du *Bombyx mori*, a montré qu'il convient de rapprocher la solidification du fil de soie de la coagulation spontanée du plasma sanguin à la sortie des vaisseaux qui donne naissance à la fibrine. Et, ce savant a admis, pour la coagulation de la soie, la nécessité d'une matière *fibroïnogène* et d'une matière *fibroïnoplastique*, comme l'on a admis par la coagulation du sang la nécessité d'une substance fibrinogène et d'une substance fibrinoplastique.

Bien plus, M. le professeur Raphaël Dubois a prouvé que l'oxydation de certaines parties constituant du mélange séricigène est une condition nécessaire pour la formation du caillot, et ses expériences ont mis hors de doute l'intervention nécessaire de l'oxygène (86) : *la coagulation ne se produit qu'autant qu'il y a eu fixation préalable de ce corps.* M. le professeur Raphaël Dubois a recherché alors si le substance fibroïnogène ne contient pas une oxydase et il conclut : « *Loin de renfermer une oxydase, la substance des réservoirs contient un principe réducteur, et la présence de celui-ci suffit pour expliquer la fixation de l'oxygène libre.* »

Enfin, en 1900, M. E. Couvreur (40), chef des Travaux au Laboratoire de Physiologie générale et

comparée de la Faculté des Sciences de Lyon, a montré que l'hémocyanine qui existe dans le sang de l'escargot (sang qui, abandonné à lui-même, ne coagule pas), ne peut fixer que des quantités bien faibles d'oxygène. Mais ce n'est pas là la cause fondamentale de la non-coagulation, mais bien l'absence de fibrinogène.

En 1908, Octave Claude (33) écrit ceci : « La « nature intime de la coagulation n'est pas absolu- « ment connue ; cependant, après avoir été long- « temps discutée, elle semble ne plus devoir être « considérée comme un phénomène de *mort du sang*, « mais comme un *processus vital*. Dastre et ses « élèves, Victor Henri, Stassano, Stodel, appuyant « leurs observations et leurs expériences sur les « travaux de Hayem, Ranvier, Büchner, Jolly, « Glénard, Arthus, ont montré, en particulier, que « la destruction des leucocytes n'était ni nécessaire « ni suffisante, ni même utile au début de la « coagulation. Et, dans toute sa durée, la coagula- « tion apparaît comme un phénomène biologique « d'un déterminisme complexe ».

Si nous admettons que la coagulation du plasma sanguin est un *processus vital*, nous pouvons songer au rôle de l'oxygène dans ce phénomène, *car nombreux sont les phénomènes d'oxydation qui se passent au sein de tout organisme vivant*.

Il nous a semblé que cette opinion était d'autant plus défendable que tous les physiologistes admettent :

Que le contact de l'air accélère la coagulation du sang ;

Que le battage du sang à l'air libre hâte la formation de la fibrine ;

Que le sang coagule plus ou moins rapidement suivant qu'il se trouve dans un vase plus ou moins ouvert, ayant ainsi plus ou moins de contact avec l'air ;

Que le sang artériel coagule plus vite que le sang veineux ;

Que le sang veineux agité à l'air coagule plus vite que du sang veineux conservé noir ;

Que le sang artériel coagule moins vite quand on y fait passer un courant d'anhydride carbonique que quand on ne le modifie pas.

En outre, comme suite à ses recherches sur la coagulation du contenu des glandes séricigènes, M. Raphaël Dubois avait entrepris quelques recherches préliminaires sur le rôle de l'oxygène sur le sang lui-même dans la coagulation. Ces recherches étant restées inachevées, nous avons, sur ses propres conseils, entrepris celles qui vont suivre pour décider, si possible, de quel côté est la vérité, du côté des physiologistes qui pensent, comme M. Raphaël Dubois, que l'oxygène joue un rôle important dans la coagulation du sang, ou de ceux qui professent une opinion contraire.

Nous avons alors pensé qu'il serait intéressant d'étudier en détail le rôle de l'oxygène dans le phénomène de la coagulation du sang et nous nous sommes posé les questions suivantes :

1^o *L'oxygène de l'air est-il nécessaire à la coagulation ?*

2^o *L'oxygène contenu dans le sang est-il nécessaire à la coagulation ?*

a) Action des réducteurs et de l'oxyde de carbone.

b) Sang privé de ses gaz.

I

L'oxygène de l'air est-il nécessaire à la coagulation du sang ?

Le sang coagule quand il est agité hors des vaisseaux et ne coagule pas dans les vaisseaux alors même qu'il est immobilisé entre deux ligatures. On pourrait croire que le contact de l'air est la cause de sa coagulation ; les auteurs admettent que non. En effet, Brücke (28), dès 1857, a établi expérimentalement le rôle de la paroi vasculaire dans la non-coagulabilité du sang circulant. Il conserve du sang à 0° ; il remplit avec ce sang non coagulé le cœur ou un vaisseau d'un animal récemment sacrifié. Le sang y conserve à la température ordinaire sa liquidité pendant plusieurs heures, s'il appartient à un animal à sang chaud ; pendant plusieurs jours s'il appartient à un animal à sang froid. Mais si l'on retire une goutte de ce sang en expérience, on le voit coaguler aussitôt. Un corps étranger introduit dans le cœur ou dans un vaisseau détermine la coagulation du sang qui y est contenu.

Les physiologistes admettent donc que le sang ne se coagule pas dans les vaisseaux, parce qu'il est en contact avec les parois et qu'il se coagule en dehors des vaisseaux parce qu'il n'est plus en contact avec cette paroi.

Les expériences de Brücke démontrent que le sang ne se coagule pas dans les vaisseaux parce que la paroi vasculaire empêche sa coagulation; mais ne pouvons-nous pas penser aussi qu'il ne se coagule pas parce qu'il n'est pas au contact de l'air, puisque dès qu'on retire une goutte de sang d'un vaisseau, *c'est-à-dire dès qu'on met ce sang au contact de l'air*, on le voit se coaguler aussitôt?

Lorsqu'on reçoit du sang dans une éprouvette ou dans un tube à essai laissé au repos, la surface supérieure de la colonne sanguine est d'abord unie, brillante, et sensiblement horizontale, mais très rapidement, dès que le sang mouille le verre, cette surface se creuse en un ménisque concave. *C'est par cette face libre et par les parties en contact avec le verre que débute la coagulation.* La coagulation est supposée complète quand on peut retourner le tube sans que le sang s'écoule et, dans les cas ordinaires, sans que la surface libre soit modifiée dans sa forme.

Dans son étude clinique de la coagulation du sang, Octave Claude (33) nous dit : « Les tubes en série permettent de voir que, dans les conditions restées égales d'une même prise, un tube peu rempli a tendance à se coaguler plus rapidement qu'un tube très plein. Cette tendance est surtout manifeste pour les petits tubes où l'influence de

« l'air et de la paroi de verre est relativement considérable ».

Mais les physiologistes ont constaté que le sang coagule lorsqu'il est reçu dans le vide barométrique sans avoir jamais été en contact avec l'air ; donc, pour eux, le contact de l'air n'est pas nécessaire.

Cependant, d'après les idées émises par M. le Professeur Raphaël Dubois que la coagulation du sang est de même ordre que celle du contenu des glandes à soie du *Bombyx Mori*, qui nécessite la présence de l'oxygène, il y avait lieu de reprendre la question du rôle de l'oxygène dans le phénomène de la coagulation du sang. C'est ce que nous avons fait, sur les conseils de notre éminent maître, et nous nous sommes alors demandé si les expériences du sang dans le vide barométrique étaient suffisamment probantes.

Les expériences déjà faites sont très laconiquement indiquées chez les auteurs par ces seuls mots : « Le sang coagule lorsqu'il est reçu dans le vide barométrique sans avoir jamais été en contact avec l'air ».

Nous avons essayé de refaire ces expériences à notre tour en y apportant certaines modifications.

Ire Expérience

Le sang est généralement recueilli par nous dans la carotide d'un chien ou d'un lapin, à l'aide d'une canule très propre reliée à un tube de caoutchouc rouge très propre également.

Les poils ayant été coupés au ciseau, la place est

ensuite rasée et la région aseptisée avec grand soin par lavage à l'eau et au savon, à l'alcool et à la liqueur de Van Swieten.

La prise du sang est faite par le procédé des trois fils, que nous ont indiqué nos maîtres, MM. les professeurs Raphaël Dubois et E. Couvreur, afin de permettre de régler à volonté, l'écoulement du sang.

La canule et le tube de caoutchouc sont remplis d'huile de vaseline pure, la canule est introduite dans la carotide, le tube de caoutchouc plonge presque au fond d'un tube à essai à demi rempli d'huile de vaseline, le sang n'est donc jamais au contact de l'air, car son arrivée lente dans le fond du tube fait remonter doucement l'huile de vaseline, dans le tube. Nous plaçons ce tube à essai au repos et constatons au bout d'un certain temps :

Coagulation normale ; rétraction du caillot, expulsion de sérum.

II^e Expérience

Pour échapper à la critique que nous sommes faite nous-même, à savoir qu'un léger mouvement, une inadvertance de l'opérateur tenant le tube de caoutchouc plongé dans l'huile de vaseline contenu dans le tube à essai auraient pu mettre le sang en contact avec l'air, nous avons imaginé le dispositif suivant :

Une ampoule de verre de la plus grande propreté est remplie d'huile de vaseline pure, et reliée par une de ses pointes au tube de caoutchouc rouge, relié lui-même à la petite canule que nous introdui-

sons dans l'artère. Le tout (canule, tube, ampoule) est rempli d'huile de vaseline pure. Après que nous avons fait pénétrer la petite canule dans la carotide, le sang, sous l'influence de la pression artérielle, chasse l'huile de vaseline et pénètre dans l'ampoule.

Avant que toute l'huile de vaseline soit sortie de l'ampoule, nous arrêtons la prise de sang et, à l'aide d'une forte pince nous fermons le tube de caoutchouc abducteur du sang, près de la pointe de l'ampoule et le sectionnons en deçà de la pince.

L'ampoule est placée au repos ; au bout d'un certain temps nous constatons :

Coagulation normale ; rétraction du caillot, expulsion de sérum.

III^e Expérience

Enfin, pour apporter plus de précision, si possible, dans ce prélèvement du sang, à l'abri du contact de l'oxygène de l'air, nous avons imaginé de faire l'expérience suivante :

Nous faisons le vide à la pompe à mercure dans une ampoule ronde à longues pointes très propre. La pointe libre de cette ampoule est alors introduite dans la carotide et cassée dans la carotide : le sang pénètre rapidement dans l'ampoule dont nous scellons rapidement la pointe.

L'ampoule est placée au repos ; au bout d'un certain temps, nous constatons :

Coagulation normale

Ces trois expériences plusieurs fois répétées nous

ont toujours donné le même résultat ; quelles que soient les précautions que nous prenions, toujours nous constatons la coagulation normale du sang recueilli, ainsi que nous l'avons dit, dans le vide barométrique ou dans des liquides non oxygénés sans avoir jamais été en contact avec l'air.

L'oxygène de l'air ne semblerait donc pas, jusqu'à présent, jouer un rôle indispensable, dans le phénomène de la coagulation du plasma sanguin.

Mais, comme il y a déjà dans le sang, avant qu'il ait pris contact avec l'air, de l'oxygène, soit en dissolution dans le plasma, soit en combinaison avec l'hémoglobine, on pouvait se demander si cet oxygène n'est pas nécessaire à la coagulation.

II

L'Oxygène contenu dans le sang est-il nécessaire à la coagulation ?

Un des rôles les plus importants du sang est de distribuer à tous les organes l'oxygène nécessaire à la vie : dans les capillaires du poumon l'oxygène de l'air se combine de façon peu stable à l'hémoglobine des globules rouges, pour être redonné aux organes selon leurs besoins. Cette combinaison instable est l'oxyhémoglobine ; elle est prépondérante dans le sang.

Nombreux sont, par suite, les phénomènes d'oxy-

duction qui se passent au sein de tout organisme vivant. Mais à mesure que nos connaissances sur les oxydations ont augmenté, grâce aux recherches de Jacquet, Hoppe Seyler, Sachs, Claude Bernard, Schützenberger, Armand Gautier, Yoshida et autres, on a reconnu que l'oxygène n'est pas utilisé de la même façon par tous les organismes, et qu'il en est même qui vivent sans air, d'une vie totalement anaérobie.

En 1881, Armand Gautier a montré qu'en plus des phénomènes d'oxydation qui se passent à la superficie des éléments cellulaires baignant dans l'oxygène, il se produisait, à l'abri de cet oxygène, au sein du protoplasma cellulaire, des phénomènes de réduction très importants, analogues à ceux qu'on observe chez les microbes anaérobies. Les principes réducteurs qui interviennent sont des corps colloïdes, fixés dans le protoplasma vivant ; d'après Bokorny, ils seraient de nature protéique, non dialysables.

Vers 1890, M. de Rey-Paillade (172) a découvert une diastase réductrice, le *Philothion*, appelée plus tard *Réductase*, conformément à la terminologie préconisée par Duclaux. La réductase a un pouvoir réducteur maximum en présence d'hydrogène ; un peu plus faible en présence d'azote et d'anhydride carbonique ; beaucoup plus faible en présence de l'air et nul dans l'oxygène pur.

Dans les cellules animales les phénomènes de réduction sont parfois très intenses. De nombreux tissus cellulaires vivent d'une vie essentiellement anaérobie, l'oxygène sanguin n'arrivant jamais qu'à

la périphérie cellulaire. Bokorny et Oscar Lœw ont montré que tous les protoplasmas cellulaires sont essentiellement réducteurs.

Enfin, de la découverte des diastases réductrices (De Rey-Paillade, Abelous et Aloy 1890), date l'hypothèse d'Hoppe Seyler qui admet, la formation d'hydrogène naissant dans les cellules. « Pour lui et
« pour beaucoup de savants, à l'heure présente, écrit
« M. Pozzi-Escot (170), il y a chez l'animal un mode
« de vie sans air qu'il compare aux fermentations pu-
« trides. Il croit que ces fermentations ont toujours,
« ou presque toujours, pour résultat un dégagement
« d'hydrogène à l'état naissant. Cet hydrogène serait
« l'élément essentiellement réducteur des corps oxy-
« dés de l'organisme. Il serait apte à se porter même
« sur l'oxygène libre et, dans une molécule gazeuse de
« cet ordre, à provoquer une scission, en s'emparant
« d'un atome d'oxygène pour former de l'eau, trans-
« formant ainsi l'autre atome en oxygène naissant.
« C'est par l'entremise de cet oxygène ainsi chargé
« d'énergie que se passeraient les oxydations réci-
« proques des réductions concomittantes provoquées
« par l'hydrogène actif ».

Cette théorie a été préconisée dernièrement par Armand Gautier, qui fait intervenir les diastases dont l'hydrogène instable s'unirait à un atome de la molécule d'oxygène pour donner de l'eau, tandis que l'autre atome libre à l'état ionisé, jouirait d'une grande activité oxydante.

Le rôle des diastases est donc capital dans les phénomènes vitaux, c'est à elles que le *bioprotéon*

(nom donné à la substance vivante par M. le professeur Raphaël Dubois) doit toutes ses propriétés assimilatrices et désassimilatrices, en un mot toute son activité. Dès 1898, M. Raphaël Dubois (87) considérait déjà les diastases comme constituées par des particules solides, en suspension, et les recherches récentes sur la constitution des colloïdes à l'aide de l'ultra-microscope, sont venues confirmer cette manière de voir. Ces recherches ont montré, en outre, que, comme l'avait avancé, même avant cette époque, M. Raphaël Dubois, ces particules sont animées de mouvements propres (qu'il ne faut pas confondre avec des mouvements browniens) mouvements particuliers retrouvés depuis par Zsigmondy (207).

Les réductases, dont l'abondance et la présence constante dans les tissus cellulaires indiquent assez l'importance physiologique, ne sont pas les seules diastases de l'organisme. Les recherches de ces dernières années ont montré que si la présence de ferments oxydants directs dans les tissus de l'homme, quoique très vraisemblable, n'a pas été prouvée *in vivo* (1), il existe, d'une façon certaine, des ferments oxydants indirects (c'est-à-dire décomposant l'eau oxygénée) et des corps oxydants qui sont généralement des principes minéraux jouant le rôle d'inter-

(1) Ces ferments oxydants *in vivo*, ont été mis en évidence, dans les tissus animaux, par M. le Pr Raphaël Dubois (84). dans ses recherches sur la production de la lumière par les êtres vivants. C'est, en effet, un ferment de cette sorte, la *luciférase*, qui, par son action sur la *luciférine* sur laquelle elle fixe de l'oxygène, provoque le phénomène de la luminosité.

médiaire (MnO^2). D'autre part, Abelous et Aloy (1) pensent qu'il y a dans certains tissus des diastases jouissant à la fois des propriétés oxydantes et réductrices, et auxquelles ils ont donné le nom de ferments oxydo-réducteurs.

En 1899, le Dr Henri-Rémi Hélier (130), reprenant et continuant les travaux d'Armand Gautier et d'Ehrlich, a montré également que les tissus de l'économie sont réducteurs et que leur pouvoir réducteur varie avec le temps, pendant les périodes d'assimilation et de désassimilation relatives à chacune de leurs cellules, et pendant les périodes de travail et de repos. Pour lui, le sang est très réducteur et, à part la lymphe, c'est le tissu le plus réducteur de l'économie vis-à-vis du permanganate de potasse. Dans la majorité des cas, le sang veineux est plus réducteur que le sang artériel, ce qui n'a rien d'étonnant, puisque le sang veineux devient artériel par oxydation. Le pouvoir réducteur du sang est variable, cette variabilité tient en partie à des répartitions variables des globules sanguins.

En 1903, Georges Senter (192) a extrait du sang un principe soluble, qu'il appelle *hémase*, qui décompose l'eau oxygénée.

Emmanuel Pozzi-Escot (170) a montré que la fibrine fraîche du sang cède à la glycérine un corps soluble et décomposant l'eau oxygénée. Cet auteur émet d'ailleurs des hypothèses très intéressantes :

« On sait, dit-il, que l'eau oxygénée est un anti-
« septique puissant et que sa présence effective dans
« les cellules vivantes, peut être considérée comme

« devant amener la mort de celles-ci. On peut admettre
« que les réductases ont pour objet de détruire éner-
« giquement toute trace de ce composé, avant que
« son action nocive n'ait eu le temps de s'exercer.

« Il paraît, en effet, excessivement vraisemblable
« qu'il doit se former dans certaines cellules vivantes,
« sinon dans toutes, et pendant la période respiratoi-
« re, de l'eau oxygénée. Des recherches récentes ont
« mis hors de doute que des atomes d'hydrogène la-
« bile dans un composé organique, sont aptes à donner
« de l'eau oxygénée au contact de l'oxygène libre.

« On conçoit facilement que si cette formation d'eau
« oxygénée est réelle, le rôle des diastases catalyti-
« ques doit être de s'opposer à son accumulation en
« la détruisant; quant à l'oxygène libéré dans ce
« processus, il est très vraisemblable qu'il joue un
« rôle dans le mécanisme de la respiration. Il ne pa-
« raît pas impossible que la respiration cellulaire ne
« soit partiellement due à la formation préalable
« d'eau oxygénée et à l'intervention d'agents cata-
« lyseurs ».

Rappelons que, le premier, en 1881, Armand Gau-
tier a montré qu'en réalité, le fonctionnement de
l'animal est partiellement anaérobie, bien que son
organisme, enveloppé d'oxygène *intus et extra* nous
apparaisse comme le lieu de combustions graduelles
et incessantes qui lui fournissent sa chaleur et sa
force. En 1895 (113), ce savant a établi que la partie
vraiment active et vivante de nos cellules, le noyau
et le protoplasma, fonctionne à l'abri de l'oxygène, à
la façon des microbes anaérobies, et que ce n'est que

secondairement, à l'extérieur pour ainsi dire de la cellule et aux dépens de ses produits, que se passent les phénomènes de combustion qui fournissent à l'animal la majeure partie de sa chaleur et de son énergie.

L'animal se rapproche des êtres unicellulaires aérobies en ce que, comme chez ceux-ci, la majeure partie de son énergie a pour origine les phénomènes de combustion provoqués par l'oxygène qu'il absorbe; il se rapproche des anaérobies en ce que, dans la profondeur de ses cellules, les transformations du protoplasma se produisent à l'abri de l'air, en milieu réducteur.

Après la mort, le pouvoir réducteur croît beaucoup parce que le sang cesse, à ce moment, d'apporter aux périphéries cellulaires de l'oxygène; ainsi, après la mort, tous les tissus d'un être vivant injecté de bleu de méthylène, se décolorent au bout de quelques minutes; seuls, le pancréas et les glandes submaxillaires se comportent comme des milieux oxydants et restent colorés après la mort.

Nous pouvons citer, en outre, comme se comportant comme un milieu oxydant, le tissu de la glande lacrymale qui, comme l'a montré M. le professeur Raphaël Dubois (84), se colore vivement en noir quand on injecte à un animal de la paraphénylènediamine, or, cette coloration noire résulte de l'oxydation de la substance.

D'après la théorie d'Oscar Lœw (142), de Tokio, le protoplasma vivant serait essentiellement réducteur par constitution moléculaire même. Lœw a mis en évi-

dence, dans chaque protoplasma cellulaire, une fonction réductrice énergétique, capable de se manifester en agissant sur les solutions alcalines de nitrate d'argent. Si l'on vient à provoquer la coagulation des protéosomes d'Oscar Lœw (petites granulations du protoplasma), elles perdent tout pouvoir réducteur.

D'après Armand Gautier, l'oxygène libre, celui qui est amené par le sang autour des tissus, n'a pas d'accès dans la profondeur du protoplasma des cellules, baignées, il est vrai, d'une atmosphère d'oxygène, mais dont les couches superficielles et les produits formés arrêtent, en l'absorbant, l'oxygène diffusé autour d'elles.

Si nous admettons ces théories, il nous semble que l'oxygène contenu dans le sang peut jouer un rôle dans la coagulation, parce que : — le sang réduit dans les capillaires coagule très difficilement ; — du sang conservé longtemps dans un segment de vaisseau, dont le tissu peut exercer à loisir son pouvoir réducteur, ne coagule pas.

Mais, étant donné que le sang des veines pulmonaires et des grosses artères, bien que non réduit, reste fluide dans les vaisseaux, nous sommes amenés à conclure que la réduction n'est pas nécessaire pour que la coagulation soit impossible. Du sang conservé à froid de manière à empêcher sa coagulation, continue à vivre et l'oxyhémoglobine est presque entièrement transformée en hémoglobine, comme l'indique la teinte de plus en plus noire que prend le liquide ; or, si l'on cesse de refroidir ce sang profondément

réduit par la propre vitalité de ses éléments, il coagule néanmoins très facilement.

D'ailleurs les réductions qui se produisent par l'action des tissus ne sont jamais absolument complètes. Nous nous sommes donc proposé de faire des recherches *in vitro*, en étudiant l'action des corps réducteurs sur le sang.

ACTION DES CORPS RÉDUCTEURS.

Suivant la même technique opératoire que précédemment, nous avons recueilli du sang de chien ou de lapin, pris dans la carotide dans une série de tubes à essai, contenant divers corps réducteurs en diverses proportions. Letout étant isolé du contact de l'air par une couche d'huile de vaseline pure.

Amalgame de Sodium.

Ce corps résulte de l'alliage du mercure et du sodium avec dégagement d'une grande quantité de chaleur : on chauffe très légèrement le mercure dans un creuset, on introduit alors le sodium par petits fragments et on le plonge dans le mercure en le frottant contre la paroi du creuset, jusqu'à ce que la réaction se produise. Le frottement rend nets quelques points de la surface du sodium et provoque la combinaison des deux métaux ; celle-ci s'effectue en faisant entendre un bruit particulier et en développant beaucoup de chaleur. On opère sous la hotte, en inclinant le creuset vers le mur, pour éviter les projections.

CORPS EN PRÉSENCE	RÉSULTAT	OBSERVATIONS
Amalgame de sodium Sang de chien	Caillot	La partie liquide est colorée.

Sulfure de Sodium.

Le monosulfure de sodium, Na^2S , $9\text{ H}^2\text{O} = 240$, s'obtient en faisant passer, dans une solution de soude caustique de densité 1,33 (30 % de soude), de l'hydrogène sulfuré tant qu'il est absorbé. On place la dissolution à l'abri de l'air et on laisse cristalliser. On décante et on égoutte les cristaux sur un entonnoir, puis on les enferme dans des flacons bien bouchés. La réaction qui se passe est la suivante :



Il se fait du monosulfure qui cristallise et un sulfhydrate soluble qui reste dans les eaux-mères en même temps qu'une certaine quantité de soude inattaquée. .

Le monosulfure de sodium se présente en prismes rectangulaires, déliquescents, solubles dans l'eau et très peu dans l'alcool. *Il se transforme à l'air en hyposulfite et carbonate.* Nous avons donc pensé qu'il pourrait enlever au sang son oxygène dissous et peut être même l'oxygène fixé sur l'hémoglobine. Essais et résultats sont consignés dans le tableau suivant :

CORPS EN PRÉSENCE	RÉSULTAT	OBSERVATIONS
Sulfure de sodium 4 gr. Sang 20 cc.	Pas de coagulation même cinq mois après.	Liquide rouge vermillon au début, devient brun, puis brun noir au bout de cinq mois.
Sulfure de sodium 2 gr. Sang 20 cc.	Pas de coagulation même cinq mois après.	Liquide rouge vermillon, puis brun, puis brun noir.
Sulfure de sodium 5 gr. Sang 20 cc.	Pas de coagulation même cinq mois après.	Liquide rouge vermillon, puis brun, puis brun noir.
Sulfure de sodium liquéfié 2 cc. Sang 20 cc.	Pas de coagulation	Masse pâteuse.
Sulfure de sodium liquéfié 5 cc. Sang 20 cc.	Coagulation immédiate, puis liquéfaction.	Examen microscopique : sang la- qué.

Hyposulfite de soude.

L'hyposulfite de sodium ($\text{S}^2\text{O}^3 \text{Na}^2, 5\text{H}^2\text{O} = 248$) s'obtient en dissolvant du soufre dans une solution de sulfite neutre de sodium bouillante. On maintient l'ébullition tant que le soufre se dissout. On filtre, on fait évaporer au 1/3 du volume à douce température et on laisse cristalliser. Le soufre transforme le sulfite neutre en hyposulfite.

Les cristaux d'hyposulfite de soude, volumineux prismes rhomboédriques obliques, sont inaltérables à l'air. Les oxydants les transforment en sulfate. Or

nous savons que les hyposulfites introduits dans l'économie sont absorbés et éliminés par les urines à l'état de sulfate ou de sulfites.

Nous avons vu précédemment que le contact de

CORPS MIS EN PRÉSENCE	RÉSULTAT	OBSERVATIONS
Hyposulfite de sodium 2 gr. Sang 20 cc.	Pas de coagulation même au bout de cinq mois.	Léger dépôt avec le temps.
Hyposulfite de sodium 5 gr. Sang 20 cc.	Pas de coagulation	<i>Très jolis cristaux d'oxyhémoglobine</i> , nombreux globules rouges entiers, quelques globules rouges en voie de destruction.
Hyposulfite de sodium 1 gr. Sang 20 cc.	Pas de coagulation	Dépôt un mois après.
Hyposulfite de sodium 3 gr. Sang de lapin 12 cc.	Pas de coagulation	Globules simplement déformés, pas de cristaux au bout de 3 jours. En laissant sécher sous lamelles : sur les bords secs, jolis cristaux losangiques d'oxyhémoglobine.
Hyposulfite de soude 1 gr. Eau distillée 10 cc. Sang de lapin 10 cc.	Pas de coagulation	Globules rouges intacts, pas de cristaux. Globules rouges à contours crénelés.
Hyposulfite de sodium 5 gr. Eau distil. 5 cc. Sang de lapin 10 cc.	Pas de coagulation	Globules légèrement déformés, intacts, léger dépôt un mois après.

l'air transforme le monosulfure de sodium en hyposulfite et carbonate.

Il nous a donc semblé intéressant de mettre en présence du sang et de l'hyposulfite de soude.

Essais et résultats sont consignés dans le tableau ci-dessus.

Sulfite neutre de sodium.

Le sulfite neutre de soude ($\text{SO}^3 \text{Na}^2, 7\text{H}^2\text{O} = 252$) s'obtient en traitant une solution de carbonate de soude (1 partie de carbonate de soude pour 2 parties d'eau) par un courant d'anhydride sulfureux qu'on y fait passer jusqu'à refus : il se fait du bisulfite de soude. On verse alors quantité égale de solution de carbonate de soude qui ramène le bisulfite à l'état de sulfite neutre.

Les prismes de sulfite neutre de sodium sont transformés en sulfate par l'oxygène. Le sulfite neutre de sodium décolore la fuchsine et le permanganate de potasse. C'est un antiseptique et un désinfectant : *grâce à son avidité pour l'oxygène*, il détruit les ferments et les matières putrides.

Nous avons employé le sulfite neutre anhydre et obtenu les résultats suivants :

CORPS EN PRÉSENCE	RÉSULTAT	OBSERVATION
Sulfite anhydre de sodium 2 gr. Sang 20 cc.	Coagulation.	Pas de sérum.
Sulfite anhydre de sodium 5 gr. Sang 20 cc.	Coagulation.	Pas de sérum.

Hydroquinone.

L'hydroquinone ou phènediol 1-4, $C^6H^4\begin{smallmatrix} \text{OH}(1) \\ \text{OH}(4) \end{smallmatrix}$, tire son nom de ce qu'elle a été obtenue d'abord dans la distillation sèche de l'acide quinique ou encore en chauffant la solution aqueuse de cet acide avec de l'oxyde de plomb :



On l'obtient également dans le dédoublement de l'arbutine sous l'influence de l'émulsine ou de l'acide sulfurique étendu. Il se forme en même temps une molécule de glucose.

C'est en oxydant l'aniline au moyen de l'acide chromique qu'on l'obtient généralement.

L'hydroquinone est très employée en photographie à cause de ses puissantes propriétés de réduction.

Les solutions d'hydroquinone brunissent à l'air *par oxydation*. Nous avons donc pensé qu'elle pourrait avoir un rôle réducteur sur le sang :

CORPS EN PRÉSENCE	RÉSULTAT	OBSERVATIONS
Hydroquinone 2 gr. Sang 20 cc.	Précipité. Pas de caillot.	Liquide noir, très noir.
Hydroquinone 2 gr. Sang 10 cc.	Précipité. Pas de caillot.	Liquide noir, très noir.

Diamidophénol.

Le diamidophénol, corps à fonctions mixtes, possède à la fois le groupe OH et deux groupes AzH²

substitués, C⁶H³ $\begin{matrix} \text{OH (1)} \\ \swarrow \text{Az H}^2 \text{ (2)} \\ \searrow \text{Az H}^2 \text{ (4)} \end{matrix}$. Comme tous les révé-

lateurs photographiques, ce corps est doué d'une puissance réductrice considérable. Le sang étant alcalin, ses propriétés réductrices en sont encore accrues.

Nous avons obtenu les résultats suivants :

CORPS EN PRÉSENCE	RÉSULTAT	OBSERVATIONS
Diamidophénol 2 gr. Sang 20 cc.	Coagulation.	Caillot très noir. Pas de sérum.
Diamidophénol 1 gr. Sang 20 cc.	Coagulation.	Caillot très noir. Pas de sérum.

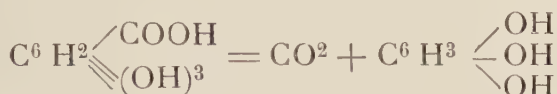
Acide pyrogallique.

L'acide pyrogallique ou pyrogallol C⁶H³ $\begin{matrix} \text{OH (1)} \\ \swarrow \text{OH (2)} \\ \searrow \text{OH (3)} \end{matrix}$

ou phénetriol 1, 2, 3, ou trioxybenzène se présente sous forme d'aiguilles blanches nacrées.

On le prépare en distillant l'acide gallique avec de la pierre ponce, dans un courant d'anhydride carbonique ; ou bien en chauffant le même acide avec de

l'eau, en autoclave, à 200-210°; ou bien encore en le chauffant à cette même température avec de la glycérine :



En présence d'alcali, il absorbe l'oxygène de l'air avec une grande rapidité, ce qui le fait employer pour le dosage de l'oxygène dans l'air. On l'emploie comme révélateur en photographie. Sa solution aqueuse brunit rapidement en absorbant l'oxygène de l'air.

A chaque essai nous avons ajouté 5 gouttes de soude caustique concentrée :

CORPS EN PRÉSENCE	RÉSULTATS	OBSERVATIONS
Acidepyrogallique 1 gr. Eau distil. 10 cc. Sang de lapin 20 cc.	Pas de coagulation	Précipitation. Coloration noire.
Acidepyrogallique 1 gr. Sang de lapin 20 cc.	Pas de coagulation	Précipitation. Coloration noire
Acidepyrogallique 1 gr. Eau distil. 10 cc Sang de lapin 10 cc.	Pas de coagulation	Précipitation. Coloration noire.

Si nous examinons attentivement les tableaux précédents, nous constatons que suivant les corps employés, les résultats ont été très différents. Avec certains réducteurs, la coagulation a été normale, sauf coloration du sérum; avec d'autres elle a eu lieu encore mais sans expulsion de sérum; avec d'autres il n'y a pas eu coagulation mais précipitation des composants du sang; avec d'autres enfin, il n'y a rien eu du tout, le sang est resté liquide.

Nous avons groupé ces divers résultats dans le tableau suivant :

RÉSULTATS OBTENUS	CORPS AJOUTÉS	OBSERVATIONS
Coagulation normale	Amalgame de sodium	Partie liquide colorée en rouge.
Coagulation sans sérum	Sulfite de soude	
	Diamidophénol	Caillot très noir.
Précipitation	Hydroquinone	Liquide très noir.
	Acidepyrogallique	Coloration très noire.
Pas de coagulation	Hyposulfite de soude	
	Sulfure de sodium	

Nous constatons, à l'examen de ce tableau, que quatre cas se sont produits :

Coagulation normale.

Coagulation sans mise en liberté de sérum.

Pas de coagulation, mais précipitation avec coloration noire intense du plasma sanguin.

Pas de coagulation, ni de précipitation.

Dans le premier cas, la coagulation a été normale; sauf que la partie liquide, le sérum, est restée rouge, l'oxyhémoglobine n'a donc pas été réduite par l'amalgame de sodium.

Dans le second cas, la coagulation n'est plus normale, puisqu'il n'y a plus expulsion de sérum. Avec le diamidophénol, non seulement il n'y a plus de sérum, mais le caillot obtenu est très noir. Il y aurait là, nous semble-t-il, une transition intermédiaire entre le second et le troisième cas.

Dans le troisième cas, plus de coagulation, plus de formation de caillot; nous observons une précipitation en bloc des éléments constitutifs du sang. Avec l'hydroquinone nous avons un liquide très noir, avec l'acide pyrogallique nous n'avons plus de liquide, tout est pris immédiatement en masse très noire.

Dans le quatrième cas enfin, nous n'avons ni coagulation ni précipitation. Même, au bout d'un temps très long (cinq mois) il n'y a pas de modifications, le mélange est toujours liquide.

Avec le monosulfure de sodium le liquide d'abord vermeil, brunit, puis noircit avec le temps. Avec l'hyposulfite de soude il n'y a pas de changement, sinon léger dépôt avec le temps. *Ces corps n'ont pas agi sur le sang, par réduction*, puisque avec le monosulfure de Na, le sang reste rouge, et devient même rutilant et

vermeil au début, et puisque avec l'hyposulfite, nous obtenons de très jolis cristaux d'oxyhémoglobine à l'examen microscopique. Remarquons d'ailleurs, qu'avec des réducteurs énergiques tels que le diamidophénol, l'acide pyrogallique et l'hydroquinone nous n'avons pas de réduction totale.

Or, nous savons que l'oxygène est en dissolution dans le plasma, mais est aussi fixé sur les globules rouges à l'état de combinaison solide instable avec l'hémoglobine. Cette oxyhémoglobine instable, il est vrai, n'en est pas moins assez stable, comme l'a montré Jaquet, pour que les substances les plus oxydables ne soient pas brûlées lorsqu'on les introduit dans le sang. L'oxygène n'est d'ailleurs pas réduit, *in vitro*, par les principes chimiques de la même façon qu'*in vivo*. Jaquet a constaté que le sang oxygéné ne transforme pas sensiblement, *in vitro*, l'aldéhyde salicylique en acide salicylique, tandis que cette même transformation se produit, *in vivo*, lorsque le sang circule à travers un organe : nous sommes ramenés à l'action nécessaire des réductases.

La précipitation avec noircissement, obtenue dans le troisième cas de notre dernier tableau, nous a conduit à penser que peut-être nous pourrions obtenir un résultat meilleur dans le sens de nos recherches, en injectant à l'animal vivant les réducteurs énergiques qu'emploie la photographie, mais nous avons été devancé. Notre estimé maître, M. E. Couvreur (41), en collaboration avec M. A. Lumière, avait fait dès 1893, tant au laboratoire de physiologie générale et comparée de la facultés des Sciences à Lyon,

qu'au laboratoire de l'usine des produits photographiques Lumière à Monplaisir, des recherches sur l'action de quelques développateurs et, en particulier du diamidophénol, sur l'organisme.

Pour le diamidophénol, ces auteurs ont conclu que : directement du moins, le diamidophénol n'empêche pas les phénomènes de l'hématose de s'accomplir. L'asphyxie de l'animal en expérience est due à un arrêt de la circulation dans les capillaires pulmonaires et non à une action chimique réductrice. La cause de cet arrêt circulatoire n'est pas centrale, mais périphérique ; il résulte d'une *coagulation du sang dans les capillaires*.

C'est donc par suite de la coagulation du sang que se produisent l'asphyxie, les trémulations convulsives, puis la paresse musculaire, qui caractérisent l'empoisonnement par le diamidophénol et non pas parce que le diamidophénol plus avide d'oxygène que l'hémoglobine, empêche les phénomènes de l'hématose.

Avec l'acide pyrogallique et l'hydroquinone, MM. E. Couvreur et A. Lumière ont montré également que ce n'est pas comme réducteurs que ces corps sont des poisons.

Nous pouvons ajouter à ces différents corps que nous avons examinés personnellement, la *Kairine*, expérimentée par Brouardel et P. Loye (26), qui, bien que détruisant l'oxyhémoglobine du sang, n'empêche en rien la coagulation. Ces auteurs notent même que le sang, devenu brun-verdâtre, se coagule très facilement.

Il résulte de ces nombreuses observations, que,

même avec les réducteurs les plus puissants, nous n'avons pu enlever au sang tout son oxygène et que, par conséquent les recherches précédentes ne sauraient suffire à élucider le problème que nous nous efforçons de résoudre ; nous avons alors pensé à étudier l'action de l'oxyde de carbone, le classique agent du suicide par asphyxie et de nombreux accidents souvent mortels.

ACTION DE L'OXYDE DE CARBONE

L'oxyde de carbone, gaz incolore et inodore, peu soluble dans l'eau, isolé pour la première fois par Priestley qui n'a pas bien reconnu sa nature, a été étudié, après 1801, par Cruikshank, Woodhouse, Clément et Desormes et autres, dont les travaux ont fait voir les relations qui existent entre l'anhydride carbonique et l'oxyde de carbone.

Les modes de production de l'oxyde de carbone sont nombreux :

Combustion incomplète de toutes variétés de charbon ou de produits riches en carbone ;

Action de la vapeur d'eau sur le charbon chauffé au rouge ;

Décomposition par la chaleur de certaines substances organiques soit seules, soit en présence d'acide sulfurique.

De ces modes de production, l'un des plus intéressants est la réduction de l'anhydride carbonique par le charbon, réaction qui se produit dans tous les foyers où le charbon brûle incomplètement : poêles

mobiles dits à combustion lente, cheminées défectueuses, fours à chaux, incendies. C'est pour cela que l'oxyde de carbone se trouve dans l'air des grandes villes et existe alors dans le sang des hommes ou des animaux qui les habitent et provoque des troubles physiologiques.

Ce gaz produit, avec l'hémoglobine du sang, une combinaison : l'hémoglobine oxycarbonée, plus stable que l'hémoglobine oxygénée ordinaire. Le physiologiste Claude Bernard a montré que, lorsque du sang chargé d'oxygène est agité avec de l'oxyde de carbone, l'oxygène est mis en liberté et l'oxyde de carbone se fixe à sa place sur les globules sanguins. L'oxygène est remplacé par l'oxyde de carbone à volume égal : Gréhant (117) a cité une expérience où 100 cc. de sang ont absorbé 18 cc., 6 d'oxyde de carbone qui se sont substitués à 19 cc. d'oxygène. La fixation de l'oxyde de carbone dans le sang a lieu même lorsque le gaz toxique est dilué dans un très grand excès d'air.

De nombreuses études ont été faites sur la façon dont s'élimine l'oxyde de carbone et sur la durée de cette élimination : Claude Bernard a admis que l'oxyde de carbone, formant avec le globule sanguin une combinaison extrêmement stable, tue, minéralise en quelque sorte ce globule qui, dès lors, doit mourir ou être éliminé de l'économie. D'autres physiologistes ont admis que l'oxyde de carbone introduit dans l'organisme se changeait lentement en anhydride carbonique et qu'il disparaissait sous cette forme.

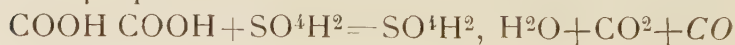
N. Gréhan est arrivé à cette conclusion que l'oxyde de carbone est éliminé en nature. Kreis (139) a critiqué les expériences de N. Gréhan et croit qu'une très petite quantité seulement du gaz toxique est expulsé à l'état d'oxyde de carbone, tandis que la majeure partie se transforme en anhydride carbonique. N. Gréhan a repris ses expériences et maintenu ses conclusions.

De Saint-Martin (179) après des essais par des procédés différents est arrivé à conclure que tout l'oxyde de carbone n'est pas éliminé en nature et qu'une assez notable proportion de ce gaz disparaît, très probablement, en se transformant en anhydride carbonique.

La toxicologie (163) nous apprend qu'après l'intoxication oxycarbonée le sang a une teinte plus rutilante que le sang normal. Les muscles, les organes internes sont aussi colorés en un rouge plus vif. Les lèvres conservent leur couleur rouge. Le sang contenant de l'oxyde de carbone conserve ses globules avec leur forme normale ; il résiste plus que le sang ordinaire à la putréfaction. Le dépôt des globules dans le sang oxycarboné se fait plus vite que dans le sang ordinaire.

Nous avons pensé qu'il serait intéressant d'étudier la coagulation du sang d'un animal intoxiqué par l'oxyde de carbone.

Nous avons préparé de l'oxyde de carbone en chauffant de l'acide sulfurique pur avec de l'acide oxalique pur :



et en éliminant par la potasse l'anhydride carbonique simultanément formé.

Nous avons recueilli cinq litres d'oxyde de carbone après barbotage dans la potasse.

Nous avons alors intoxiqué un lapin en lui faisant respirer ce gaz à l'aide d'une canule introduite dans la trachée. Le sang, recueilli dans un tube à essai, sous une couche d'huile de vaseline, selon notre technique habituelle, *a coagulé*.

À l'autopsie, 3/4 d'heure après la mort de l'animal, le sang dans l'intérieur du lapin n'était pas coagulé. Nous avons alors recueilli un peu de ce sang dans un tube à essai, sous une couche d'huile de vaseline : *ce sang a coagulé*. Le sang du cœur était encore liquide une heure après la mort.

L'absence de l'oxygène dans le sang ne nous semble donc pas être un empêchement à la coagulation du plasma sanguin.

SANG PRIVÉ DE SES GAZ

Nous nous sommes néanmoins demandé encore s'il n'y avait pas lieu d'étudier la coagulation d'un plasma sanguin absolument privé de son oxygène par les méthodes physiques.

Le sang coagule trop rapidement pour que nous ayons pu opérer directement sur le liquide extrait des vaisseaux. Toutes nos tentatives pour obtenir un sang non coagulé à l'aide du froid, toutes nos précautions ont été vaines : toujours le sang (sang de

cheval) nous arrivait coagulé ou se coagulait au moment de l'expérience. Nous avons alors tourné la difficulté par le moyen suivant :

Les travaux d'Arthus (7) nous apprennent que lorsqu'on reçoit du sang dans une solution d'oxalate alcalin, on obtient un liquide qui ne coagule plus spontanément, quelle que soit la température. On peut obtenir le même résultat en recevant du sang dans un vase contenant un oxalate alcalin pulvérisé.

Le sang est, dans ces conditions, devenu incoagulable, parce qu'il a été décalcifié. En effet, le même auteur nous a montré que l'on peut rendre sa coagulabilité au sang oxalaté par addition d'un petit excès de sel de calcium. Or, cette expérience est faite *à l'air libre*, rien ne peut nous empêcher de penser que le contact de cet air est un adjuvant plus ou moins important dans le phénomène de la coagulation. Il nous faut donc arriver à opérer dans le vide, et non seulement éviter le contact de l'air (oxygène ambiant), mais encore opérer sur un liquide privé de son *oxygène normal*.

1^{re} Expérience

L'expérience que nous allons relater nous a semblé devoir donner une solution élégante à nos recherches.

Ceci étant bien admis que le plasma oxalaté incoagulable, coagule lorsqu'on lui ajoute un petit excès d'un sel de calcium, nous nous sommes attachés à n'ajouter cet excès de sel de calcium *qu'à l'abri du*

contact de l'air et en l'absence de l'oxygène normalement contenu dans le plasma.

Nous avons toujours opéré sur du plasma de cheval, privé de globules rouges par le repos.

Nous avons alors imaginé le dispositif suivant :

Dans un flacon assez résistant, à large ouverture, nous mettons trente centimètres cubes de plasma oxalaté (Nous avons vérifié au préalable que ce plasma oxalaté agité à l'air ne se coagule pas et qu'additionné de chlorure de calcium, il se coagule). Nous déposons ensuite avec précaution, dans ce flacon, un petit tube contenant V-VI gouttes de chlorure de calcium liquéfié, mais en ayant bien soin que ce petit tube ne se renverse pas dans le flacon avant notre volonté. Le flacon à large ouverture est placé dans un récipient contenant de l'eau chaude maintenue à 35-40 degrés, afin de favoriser le départ des gaz contenus dans le plasma oxalaté. Nous relions alors le flacon à large ouverture à la pompe à mercure et, avec soin, tout en le maintenant dans l'eau chaude, nous faisons le vide dans ce flacon. Après qu'il ne se produit plus de dégagement, que le vide est complet, nous renversons le petit tube contenant le chlorure de calcium qui, si l'oxygène n'est pas indispensable, doit produire la coagulation de 30 cc. de plasma oxalaté. Cette coagulation se produit effectivement, aussi bien que dans le tube témoin contenant 30 cc. du même plasma oxalaté non privé de ses gaz, et dans lequel nous avons ajouté V gouttes également du même chlorure de calcium liquéfié : Coagulation complète en 55 minutes.

Cette même expérience, répétée plusieurs fois, nous a toujours donné le même résultat :

L'action directe de l'oxygène n'est donc pas indispensable à la coagulation du sang.

Pour confirmer ce résultat nous avons alors songé à reprendre diversement cette expérience. Nous nous sommes adressé, cette fois, aux liquides pathologiques. Les grandes cavités séreuses, péritonéale, péricardique, pleurale, contiennent normalement quelques gouttelettes de liquide. Ces liquides sont des *transsudats séreux normaux*. Ces mêmes cavités peuvent contenir aussi du liquide, et en bien plus grande abondance, sous l'influence de causes pathologiques. Ces transsudats pathologiques peuvent être de *nature non inflammatoire* ou de *nature inflammatoire*. Au premier groupe appartiennent le liquide d'ascite, le liquide d'hydrocèle, le liquide de l'hydrothorax, le liquide de l'hydropéricarde et le liquide d'œdème ; ce sont les *transsudats séreux pathologiques*. Au second groupe appartiennent le liquide de la péritonite, le liquide de la péricardite et le liquide de la pleurésie ; ce sont les *exsudats inflammatoires*.

Les transsudats séreux diffèrent des exsudats inflammatoires par les deux caractères suivants :

1^o Les transsudats séreux ne contiennent pas d'éléments figurés en suspension.

Les exsudats inflammatoires renferment de nombreux globules blancs ;

2^o Les transsudats séreux ne sont pas spontanés.

ment coagulables ; les exsudats inflammatoires coagulent spontanément.

Si les transsudats séreux ne coagulent pas spontanément, cela tient à l'absence de plasmase : additionnés de fibrinferment, de sérum sanguin, de sang défibriné, *ils coagulent*.

Notre camarade d'études au laboratoire de physiologie générale et comparée de la faculté des sciences de Lyon, M. le Dr René Horand, chef du laboratoire de clinique chirurgicale de M. le professeur Jaboulay à la Faculté de médecine de Lyon, a bien voulu nous rendre le service de nous procurer du liquide d'hydrocèle. M. le Dr René Horand avait obtenu ce liquide par incision des bourses au bistouri, arrêt sur la vaginale et perforation de celle-ci avec un trocard. Après avoir laissé écouler la première goutte, il avait recueilli le liquide, sans aucune goutte de sang, dans un ballon aseptique. Après flambage, le col du ballon fut obstrué au coton aseptique.

Prélevé à 11 h. 1/2 du matin, ce liquide d'hydrocèle n'avait pas coagulé à quatre heures du soir.

Le liquide d'hydrocèle ne coagule pas, parce qu'il manque de fibrinferment, additionné de ce corps il coagule. En effet, du liquide d'hydrocèle auquel nous avons ajouté du sérum de rat blanc nous a donné un petit caillot. Nous avons eu alors idée de rechercher *si le manque d'air, le manque d'oxygène*, n'empêcherait pas cette coagulation.

2^e Expérience

Nous plaçons alors du liquide d'hydrocèle dans le

flacon à large ouverture, qui nous a précédemment servi dans l'expérience I, puis, avec précaution, nous introduisons dans ce flacon le petit tube contenant du sérum de rat blanc ; nous plaçons le flacon à large ouverture dans un récipient contenant de l'eau chaude, maintenue à 35-40° afin de favoriser le départ des gaz, et nous relions alors le flacon à large ouverture à la trompe à mercure, puis, avec soin, nous faisons le vide dans ce flacon. Après qu'il ne se produit plus de dégagement, que le vide est complet, nous renversons le petit tube contenant le sérum qui, si l'oxygène n'est pas indispensable, doit produire la coagulation du liquide d'hydrocèle, comme il l'a fait précédemment à l'air libre. Cette fois encore nous obtenons un petit caillot. Il y a encore coagulation. *L'oxygène ne nous paraît donc pas indispensable pour l'accomplissement de ce phénomène.*

Ce résultat de coagulation, après extraction complète des gaz à la pompe à mercure, avait déjà été obtenu par M. le professeur Raphaël Dubois, dans ses recherches sur la solidification du fil de soie du *Bombyx mori*. Mais ce savant avait remarqué que le sérum résultant de cette coagulation, mis en présence de l'air, donnait un nouveau caillot, ainsi qu'il résulte de ses observations consignées dans les deux notes que nous reproduisons *in-extenso* :

I^{re} NOTE

Sur la solidification du fil de soie à la sortie de la glande séricigène du *Bombyx Mori*.

« Jusqu'à présent, on n'a donné aucune explication satisfaisante de la façon dont se fait la solidification du fil de soie. Les uns ont pensé qu'il s'agissait d'une simple dessiccation à l'air libre, hypothèse inadmissible, car nous avons pu obtenir des cocons filés dans une atmosphère saturée d'humidité, dont le fil était parfaitement solidifié. D'autre part, chacun sait que la soie, quoique très hygrométrique, ne se dissout pas dans l'eau, ce qui arriverait si la dessiccation était la cause réelle de la solidification.

« D'autres ont dit : Il y a une soie fluide et une soie coagulée comme il y a une albumine fluide et une albumine coagulée. Les expériences préliminaires faites dans le courant de cet été (1890), au Laboratoire de physiologie générale et comparée de la Faculté des Sciences de Lyon, m'ont montré qu'il convenait plutôt de rapprocher la solidification du fil de soie de la coagulation spontanée du plasma sanguin, qui donne naissance à la fibrine.

« Si l'on examine les glandes séricigènes un peu avant la montée, on constate qu'elles renferment deux substances : l'une formant principalement la

« couche externe du contenu de la glande et que l'on
« considère comme identique au grès qui enveloppe
« le fil de soie ; l'autre plus fluide, plus transparente,
« à laquelle on a donné le nom de fibroïne, parce
« qu'on la suppose de même nature que celle qui
« forme la partie axiale du fil de soie résistant au
« décreusage.

« Les propriétés physiques et chimiques des deux
« substances distinctes dans la glande et dans le fil
« ne sont pas les mêmes ; aussi pensons-nous qu'il
« serait utile de ne pas les désigner par les mêmes
« noms.

« La substance fluide ou semi-fluide qui se trouve
« au centre de la glande et que l'on désigne sous le
« nom de fibroïne est soluble en partie dans l'eau
« distillée, dans l'eau salée (à 5 et à 10 pour 100) et
« dans les solutions alcalines (principalement dans les
« dissolutions de carbonate de potasse à 5 et surtout
« à 10 pour 100).

« Si l'on plonge les glandes à soie aussitôt après
« les avoir extraites du ver et coupées en menus frag-
« ments dans une solution froide de carbonate de
« potasse à 8 pour 100, et si l'on prolonge la macé-
« ration dans un endroit frais pendant 24 ou 48
« heures, on constatera au bout de ce temps que
« les tubes sont vidés de la substance fluide et qu'ils
« ne sont plus représentés que par l'enveloppe
« propre de la glande et par la couche dite « du
« grès ». Or, on sait que c'est précisément le con-
« traire qui se produit quand on fait agir une solu-
« tion alcaline sur un fil de soie, la partie axiale

« résiste à son action dissolvante, même à chaud,
« tandis que la substance périphérique (grès) se
« dissout.

« A la sortie du réservoir, la soie fluide subit
« donc une modification profonde.

« Quelle peut en être la nature ? On pourra sup-
« poser que les appendices glandulaires de l'appa-
« reil séricigène déversent une substance coagulante,
« un acide par exemple, sur la fibroïne au moment
« de sa sortie.

« L'expérience montre qu'il n'est pas nécessaire
« de faire intervenir les glandes de De Filippi pour
« expliquer la coagulation qui, d'ailleurs, se produit
« spontanément dans une glande extraite du ver et
« abandonnée à elle-même.

« De plus, cette coagulation peut se produire en
« milieu alcalin. Si l'on sépare par décantation le
« liquide clair et visqueux obtenu par macération des
« glandes dans la solution de carbonate de potasse,
« comme nous l'avons indiqué plus haut, et si l'on
« abandonne cette sorte de sérum à l'air libre, à une
« température de 20 à 22°, on verra au bout d'un
« temps plus ou moins long se former dans son sein
« un véritable caillot, comme cela arrive dans le
« plasma sanguin, mais moins rapidement toutefois.

« Le caillot pourra être obtenu *immédiatement*
« par le battage, comme avec le plasma sanguin.

« Ce caillot est formé d'une substance élastique,
« insoluble et comparable par ses propriétés généra-
« les à la fibroïne du fil de soie.

« La macération des glandes dans l'eau distillée,

« dans les solutions de sel marin à 5 et à 10 pour 100,
« donne également *par agitation* dans un tube, un
« caillot plus ou moins volumineux, selon l'état de
« concentration du liquide. On peut donc admettre,
« par ce seul fait, qu'il existe une analogie frappante
« entre ce qui se passe dans notre solution de subs-
« tance séricigène et dans le plasma sanguin ou
« simplement dans une dissolution de plasmine de
« Denys, c'est à-dire dans un mélange de différentes
« globulines.

« La formation du caillot dans le liquide sérici-
« gène se produit aussi bien dans le vide qu'au con-
« tact de l'air par l'agitation.

« Si l'on introduit la solution séricigène dans un
« petit ballon et si on agite fortement le contenu,
« après avoir fait le vide, soit avec la trompe, soit
« avec la pompe à mercure, on obtient encore un
« caillot.

« Pour s'assurer que cette coagulation ne tient pas
« à la présence d'une petite quantité d'air retenue
« par le liquide, ou fera passer pendant longtemps un
« courant d'acide carbonique ou d'hydrogène dans le
« ballon et, après avoir de nouveau fait le vide, on
« obtiendra encore le même résultat par l'agitation.

« Est-ce à dire pour cela que l'oxygène ne joue
« aucun rôle dans le phénomène de la coagulation ?

« En aucune façon, et l'expérience suivante prouve,
« au contraire, que l'oxydation de certaines parties
« constituantes du mélange séricigène est une condi-
« tion nécessaire pour la formation du caillot.

« Le macératum séricigène étant maintenu dans le

« ballon où l'on a fait le vide, on agite celui-ci fortement jusqu'à ce que le caillot n'augmente plus de volume.

« A ce moment, on ouvre rapidement le ballon et on jette son contenu sur un filtre.

« Le caillot reste sur le filtre, qui laisse passer un liquide transparent. *Celui-ci, agité en présence de l'air donne naissance à un nouveau caillot.*

« Ce fait ne peut s'expliquer qu'en admettant dans le macératum primitif l'existence d'un composé déjà oxygéné et ayant acquis par la fixation de l'oxygène, soit la propriété de se coaguler spontanément ou par l'agitation, soit un pouvoir coagulant analogue à celui des acides ou des ferments fibrinogènes dont on admet l'existence dans le plasma sanguin.

« Le résultat de la dernière expérience nous conduit à penser que la substance oxygénée primitivement a été tout entière employée à former, dans le vide, le premier caillot et que l'agitation au contact de l'air a été nécessaire pour qu'il s'en forme une nouvelle quantité concourant à la formation du second caillot.

« On sait, d'autre part, que le grès est plus oxygéné que la fibroïne : il n'est pas impossible que celui-ci joue le rôle d'agent coagulant vis-à-vis de la fibroïne fluide, mais nos expériences ne sont pas assez avancées pour qu'il nous soit permis de conclure dans ce sens et nous préférons pour le moment nous en tenir à l'exposé des faits expérimentaux.

« Toutefois, nous pouvons admettre, pour la coa-

« gulation de la soie, la nécessité d'une matière
« *fibroïnogène* et d'une matière *fibroïnoplastique*,
« comme l'on a admis pour la coagulation du sang
« celle d'une substance *fibrinogène* et d'une subs-
« tance *fibrinoplastique*. »

(Extrait du volume des *Travaux du Laboratoire*
d'Etudes de la soie, années 1889-1890).

2^e NOTE

**Sur la solidification du fil de soie à la
sortie de la glande séricigène du Bom-
byx Mori.**

« J'ai publié dans le volume des *Travaux du La-*
« *boratoire d'études de la soie*, 1889-1890, les ré-
« sultats de recherches que j'avais entreprises à cette
« époque pour connaître de quelle façon le fil de
« soie du *Bombyx Mori* se solidifie à la sortie de la
« glande séricigène.

« Ces recherches m'ont conduit à admettre que
« les hypothèses par lesquelles on avait jusqu'à pré-
« sent cherché à expliquer ce curieux phénomène ne
« résistaient pas à l'épreuve de l'expérimentation.

« Elles montrent, en outre, qu'entre les phénomè-
« nes de la solidification du fil de soie et celui de la
« coagulation du sang extrait des vaisseaux, il existe
« la plus grande analogie. Cette dernière se produit
« par le conflit de deux substances, l'une appelée
« *fibrinogène* et l'autre *fibrinoplastique*. Dans la

« glande à soie, nous avons nommé les deux substan-
« ces, d'où résulte la coagulation, *fibroïnogène* et
« *fibroïnoplastique* par comparaison.

« Mais, de plus, nos expériences mettent hors de
« doute l'intervention nécessaire de l'oxygène : la
« coagulation ne se produit qu'autant qu'il y a eu
« fixation préalable de ce corps.

« A l'époque où j'avais entrepris ces recherches,
« il n'était pas question des diastases oxydantes, la
« *laccase* n'était pas connue. L'existence de ferments
« solubles analogues, d'*oxydases*, comme on les a
« nommées, chez les animaux, me fit supposer que
« la substance fibroïnogène pouvait être un corps de
« cette nature.

« Dans cette hypothèse, la fixation nécessaire de
« l'oxygène et sa présence en plus grande abon-
« dance dans le grès s'expliquaient facilement.

« Grâce à l'extrême obligeance de M. Têtenoire,
« directeur de la *Condition des Soies*, qui a bien
« voulu mettre à ma disposition un certain nombre
« de vers à soie sur le point de filer, j'ai pu faire
« quelques recherches complémentaires qui ont
« d'abord été communiquées à la *Société Linéenne*,
« dans le courant de l'année dernière.

« Des glandes de vers à soie commençant à filer
« ont été extraites, lavées dans l'eau, de façon à en-
« lever le sang, puis divisées en minces fragments.
« Ces derniers ont été reçus dans deux vases conte-
« nant l'un, une solution à 10 pour 100 de chlorure
« de sodium, l'autre une solution à 10 pour 100 de
« carbonate de potasse.

« Ces macérations ont été placées pendant douze
« heures dans une glacière.

« Le lendemain, elles donnaient comme je l'ai
« montré antérieurement, un caillot par l'agitation
« au contact de l'air, mais on n'a pu déceler la pré-
« sence d'aucune trace d'oxydase par la teinture de
« gaïac spécialement préparée, ni par la solution de
« gaïacol, ni par le pyrogallol.

« Les mêmes résultats négatifs ont été obtenus
« avec le contenu frais des réservoirs.

« Je dois ajouter que des essais faits par moi l'an-
« née dernière sur des glandes à soie d'araignée,
« m'avaient donné aussi des résultats négatifs.

« Loin de renfermer une oxydase, la substance des
« réservoirs contient un principe réducteur, et la
« présence de celui-ci suffit pour expliquer la fixa-
« tion de l'oxygène libre.

« Les glandes réduisent fortement l'acide osmique,
« le nitrate d'argent et la solution de leur contenu,
« obtenue comme je l'ai dit plus haut, décolore rapi-
« dement la solution de permanganate de potasse.

« La fuchsine, le bleu de méthylène, le vert mala-
« chite, le bleu d'alizarine, sont aussi décolorés
« mais plus difficilement.

La solution dans l'eau salée se montre plutôt légè-
« rement alcaline à la réaction de la phtaléine. Elle
« donne les réactions générales des albuminoïdes,
« mais, en plus, elle se coagule par la chaleur, par
« l'acide acétique, précipite par les solutions saturées
« de chlorure de sodium, de sulfate de magnésie, ainsi
« que par l'acide carbonique. On peut affirmer qu'elle

« renferme, en abondance, une *globuline*. Il est à
« noter, en outre, que les solutions de fluorure de
« sodium et d'oxalate d'ammoniaque, qui s'opposent à
« la coagulation du plasma sanguin, n'agissent pas de
« même vis-à-vis des substances fibroïnoplastique et
« fibroïnogène : elles la favorisent, au contraire, mais
« cela n'empêche pas d'admettre qu'il existe entre la
« formation de la fibrine et la solidification du fil de
« soie à la sortie de la glande séricigène une grande
« analogie, ainsi que l'établissent nos premières
« expériences (1). »

Il importait donc de voir si le sang coagulé dans le vide, avec les précautions précédemment observées, ne se comportait pas semblablement et si le sérum, mis au contact de l'air, ne redonnait pas un nouveau caillot. Des expériences entreprises autrefois par M. Raphaël Dubois sur ce sujet n'ayant pas été continuées, il y avait lieu de reprendre la question.

Expériences. — I. Dans un flacon assez résistant, à large ouverture, nous mettons trente centimètres de cubes de plasma de cheval oxalaté, privé de globules rouges par le repos (Nous avons vérifié au préalable que ce plasma oxalaté agité à l'air ne se coagule pas et qu'additionné de chlorure de calcium, il se coagule), Nous déposons ensuite avec précaution dans ce flacon, un petit tube contenant cinq à six gouttes de chlorure de calcium liquéfié, mais en

(1) Note présentée à la *Société Linnéenne* de Lyon, 1891.

ayant bien soin que ce petit tube ne se renverse pas dans le flacon avant notre volonté. Le flacon à large ouverture est placé dans un récipient contenant de l'eau chaude maintenue à 35-40 degrés, afin de favoriser le départ des gaz contenus dans le plasma oxalaté. Nous relions alors le flacon à large ouverture à la pompe à mercure, et avec soin, tout en le maintenant dans l'eau chaude, nous faisons le vide dans ce flacon. Après qu'il ne se produit plus de dégagement, que le vide est complet, nous renversons le petit tube contenant le chlorure de calcium, qui, si l'oxygène n'est pas indispensable doit produire la coagulation du plasma oxalaté. Cette coagulation se produit effectivement aussi bien que dans le tube témoin contenant 30 cc. du même plasma oxalaté, non privé de ses gaz, et dans lequel nous avons ajouté six gouttes également du même chlorure de calcium liquéfié. Nous voyons nettement des trainées de fibrine se produire dans le liquide; le lendemain matin nous trouvons un caillot très net qui a déjà expulsé son sérum.

Nous filtrons alors ce sérum rapidement et l'exposons à l'air. Rien ne se produit immédiatement (nous avions déjà observé cela dans notre expérience sur le liquide d'hydrocèle additionné de sérum). Le soir nous trouvons *un caillot*.

Ce caillot très compact laisse échapper très peu de sérum.

II. Nous nous demandons alors si la première coagulation était bien terminée dans le vide et nous recommençons l'expérience. Nous laissons le flacon

en relation avec la pompe à mercure pendant un temps très long et n'en extrayons le sérum que lorsque la coagulation est complète. Ce sérum exsudé, filtré et laissé à l'air, nous donne un *deuxième caillot* au bout de plusieurs heures.

Recommencée une troisième fois, l'expérience nous donne un résultat identique.

On pourrait supposer que le second coagulum obtenu n'est qu'une fin de coagulation se faisant très lentement et que l'air n'est pour rien dans la formation de ce second caillot, mais, comme nous venons de le voir, le liquide laissé dans le vide, pendant de nombreuses heures, reste fluide et c'est seulement au contact de l'air que la nouvelle coagulation se produit.

Les faits sont donc les mêmes que pour la soie. M. le professeur R. Dubois a donné de ces faits pour la soie l'explication suivante : La substance des réservoirs contient un principe réducteur dont la présence suffit pour expliquer la fixation de l'oxygène libre.

Nous avons vu précédemment que le sang est lui aussi extrêmement réducteur et il nous paraît que nous devons nous ranger pour l'explication du cas du sang, à la théorie émise par M. le professeur Raphaël Dubois pour expliquer la formation du second caillot, dans son étude sur la solidification du fil de soie du *Bombyx mori*.

CONCLUSIONS

RÔLE DU FOIE

Nous nous sommes demandé, le foie étant, d'après des recherches récentes, un organe qui joue un rôle important dans la coagulation du sang et un mélange de sang artériel et de sang veineux se faisant dans cet organe par l'union des capillaires de l'artère hépatique et de la veine porte, s'il n'était pas nécessaire que ce mélange fût effectué pour que la coagulation pût s'accomplir.

Nous avons, pour résoudre cette question, lié l'artère hépatique chez le chien, mais cette opération n'a pas apporté de troubles sensibles dans la coagulation du sang de l'animal en expérience, sauf retard dans la coagulation et caillot plus mou.

RÔLE DE L'OXYGÈNE

Ayant repris un certain nombre d'expériences de nos devanciers mais en opérant, croyons-nous, avec une précision beaucoup plus grande dans certains cas, nous avons d'abord contrôlé comme eux :

I. Le sang recueilli à l'abri du contact de l'air se coagule.

II. Le sang recueilli dans le vide barométrique se coagule.

Mais, dans ces deux expériences, on n'élimine pas l'oxygène contenu dans la masse sanguine elle-même, ce que nous avons cherché à réaliser :

α. Par l'action des corps réducteurs dans lesquels nous avons recueilli le sang à l'abri du contact de l'air. Nous ne pouvons rien conclure de ces expériences.

β. Par l'empoisonnement au moyen de l'oyde de carbone. Dans ce cas, où l'oxygène est complètement remplacé par ce gaz, la coagulation se produit néanmoins.

γ. Par une extraction complète des gaz par le vide et par la chaleur.

L'expérience directe sur le sang étant presque impossible à faire, nous avons pensé à tourner la difficulté en mélangeant soit au contact de l'air, soit dans le vide (après extraction totale des gaz) les éléments nécessaires à la coagulation.

Dans un premier cas, nous avons rajouté au plasma qui en avait été privé, les sels de calcium nécessaires pour la coagulation.

Dans le deuxième cas, nous avons ajouté à un liquide coagulable, mais naturellement privé de ferment, du sérum sanguin qui en contient.

Soit en présence de l'air, soit après extraction totale des gaz et dans le vide, la coagulation se produit. Mais, répétant sur le sang les expériences réali-

sées par M. le professeur R. Dubois, sur le contenu de la glande séricigène, nous avons trouvé que le sérum de la coagulation dans le vide est susceptible au contact de l'air de redonner un nouveau caillot. Pour l'explication de ce phénomène nous nous rangeons à celle donnée par M. le professeur R. Dubois dans le cas de la soie.

En résumé :

I. Le mélange préalable du sang artériel et du sang veineux dans le foie n'est pas indispensable pour que la coagulation se produise, mais le caillot se forme plus lentement et est plus petit.

II. Le sang recueilli à l'abri du contact de l'air se coagule.

III. Le sang recueilli à l'abri du contact de l'air et dans des corps réducteurs se coagule très fréquemment, mais, par ce procédé, on n'élimine pas tout l'oxygène contenu dans le sang.

IV. Le sang coagule chez les animaux empoisonnés par l'oxyde de carbone qui lui, on l'admet, chasse tout l'oxygène du sang (Claude Bernard).

V. Les éléments du plasma privés de leurs gaz et mélangés dans le vide peuvent donner naissance à la coagulation.

VI. Mais un nouveau coagulum se produit lorsqu'on met le sérum exsudé dans le vide, au contact de l'air, ainsi que M. le professeur Raphaël Dubois l'avait montré pour la soie et indiqué pour le sang par extension.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

1. ABELOUS et ALOY. Sur l'existence dans l'organisme animal d'une diastase à la fois oxydante et réductrice (*Comptes rendus Acad. Sc. de Paris*, t. CXXXVII, p. 885).
2. ABELOUS et BILLARD. De l'action anti-coagulante du foie des crustacés (*Comptes rendus Soc. Biologie*, 1897, p. 991).
3. ABELOUS et BILLARD. De l'action du suc hépatique d'écrevisse sur la circulation (*Comptes rendus Soc. Biologie*, 1897, p. 1078).
4. ALBERTONI. (*Centralblatt f. med. Wiss*, 1880).
5. AMUSSAT. (*Archives générales de médecine*, 1838).
6. ARLOING. F. (*Revue de médecine*, 1881).
7. ARTHUS Maurice. Recherches sur la coagulation du sang (*Thèse Doctorat ès sciences naturelles*, Paris 1890).
8. ARTHUS Maurice. Comparaison de la coagulation du sang avec la caséification (*Comptes rendus Société de Biologie*, 1893, p. 435).
9. ARTHUS Maurice. Sur la fibrine (*Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1895, p. 306).
10. ARTHUS Maurice. Sur la fibrine (*Archives de physiologie*, 1895, p. 552).
11. ARTHUS Maurice. Coagulation des liquides organiques (sang, lymphe, transsudats, lait, Paris, 1895).
12. ARTHUS Maurice. La coagulation du sang et les sels de chaux. Réfutation expérimentale des objections d'Alexandre Schmidt (*Archives de physiologie*, 1896, p. 47).

13. ARTHUS Maurice. La Coagulation du sang (*Collection Scientia*, 1900).
14. ARTHUS Maurice. Le plasma fluoré réactif du fibrinferment, (*J. physiologie et pathol. générale*, 1901, III, 887-900).
15. ARTHUS Maurice. (*Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1901, p. 962, 1025).
16. ARTHUS Maurice. Influence de la plaie sur la vitesse de la coagulation du sang, in vitro (*Comptes rendus Société de Biologie*, 22, II, 1902).
17. ARTHUS Maurice. Eléments de Chimie physiologique, 1903, Masson, Paris.
18. ARTHUS Maurice. Sur la genèse du fibrinferment (*Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1903, p. 1350).
19. ARTHUS et PAGÈS. Nouvelle théorie chimique de la coagulation du sang (*Archives de physiologie*, 1890, p. 739).
20. ARTHUS et HUBER. Action des injections intraveineuses des produits de digestion peptique et tryptique de la gélatine et du caséum sur la coagulation du sang chez le chien (*Archives de physiologie*, 1896, p. 857).
21. BÉGOUIN. (*Archives cliniques de Bordeaux*, 1898).
22. BÉRARD. (*Cours de physiologie*, 1851).
23. BEZANÇON Fernand et LABBÉ Marcel. Traité d'hématologie clinique, 1904, Paris G. Steinheil.
23. BOHR. Ueber die Respiration nach Injection von Pepton und Blutegelinfus und über die Bedeutung einzelner Organe für die Gerinbarkeit des Blutes (*Centralblatt f. Physiologie*, 1888, II, p. 261).
25. BORDET et GENGOU. Contribution à l'étude de la coagulation du sang (*Annales Inst. Pasteur*, 1904, XVIII, 26-40).
26. BROUARDEL ET P. LOYE. Note sur l'action physiologique de la kairine (*Comptes rendus Soc. Biologie*), 1884, 3 mai.
27. BRUCKE. (*Virchow's Archiv. f. path. Anat.*), t. XII, 1857, p. 81.

28. BRUCKE. Ueber die Ursachen der Gerinnung des Blutes (*Arch. f. path. Anat.*), 1857.
29. BRUCKE. Ueber das Verhalten einiger Eiweiskörper gegen Borsäure, 1867.
30. BUCHANAN A. (*London Medical Gazette*), 1836.
31. BUCHANAN A. On the coagulation of blood and others fibriniferous liquids (*London Medical Gazette*), 1845.
32. CLAUDE BERNARD. Leçons sur les propriétés des tissus vivants, 1886. Paris, p. 37, 54, 55.
33. CLAUDE OCTAVE. Recherches sur la coagulation du sang. Coagulation plasmatique et coagulation spontanée. Thèse Doctorat en médecine, Paris, 1908.
34. CONTEJEAN. Recherches sur les injections intraveineuses de peptone et leur influence sur la coagulabilité du sang chez le chien (*Arch. de Physiol.*), 1895, p. 45.
35. CONTEJEAN. Rôle du foie dans l'action anticoagulante des injections intravasculaires de peptone chez le chien (*Comptes rendus de la Soc. de Biologie*), 1896, p. 717.
36. CONTEJEAN. Action anticoagulante des extraits d'organes (*Comptes rendus Soc. de Biologie*), 1896, p. 752.
37. CORDIER Marcel. Action anticoagulante d'une solution de chlorophylle (*Comptes rendus Société de Biologie*), 1903, p. 1371.
38. CORDIER Marcel. Chlorophylle et coagulation du sang. (*Comptes rendus Société Biologie*), 4 juin 1904.
39. COUTY. Thèse de Paris, 1875. *Archives de Physiologie*, 1876.
40. COUVREUR E. Recherche sur le sang de l'escargot. Note présentée à la Société linéenne de Lyon, 1900.
41. COUVREUR E. ET LUMIÈRE A. Action sur l'organisme de quelques développateurs et, en particulier, du diamidophénol (*Mémoire présenté à la Société linéenne de Lyon* 1893).
42. GRAMER. Ueber das sogenannte Thrombosin Lilienfeld's (*Zeitschr. f. physiologische Chemie*), XXIII, p. 74.
43. DASTRE A. Sur la coagulabilité du sang peptoné (*Comptes*

- rendus de la Société de Biologie*), 1898, p. 569.
44. DASTRE A. La production du fibrin-ferment, phénomène cadavérique ou phénomène d'activité normale du leucocyte vivant (*Comptes rendus de la Société de Biologie*), 1903, p. 135.
45. DASTRE A. Résistance vitale des leucocytes dans l'acte de la coagulation (*Comptes rendus de la Société de Biologie*), 1903, p. 1343.
46. DASTRE A. Sur les causes initiales de la coagulation. Caractère erroné de la doctrine classique (*Comptes rendus de la Société de Biologie*), 1903, p. 1342.
47. DASTRE A. Résistance vitale des leucocytes dans l'acte de la coagulation (*Comptes rendus Soc. Biologie*), 1903, 14 novembre.
48. DASTRE A. La production du fibrin-ferment, phénomène cadavérique ou phénomène d'activité normale du leucocyte vivant (*Comptes rendus Soc. Biol.*), 1903, 14 novembre.
49. DASTRE ET FLORESCO. Sur l'action coagulante de la gélatine sur le sang. Antagonisme de la gélatine et des propeptones (*Comptes rendus de la Société de Biologie*), 1896, p. 243.
50. DASTRE ET FLORESCO. De l'incoagulabilité du sang produite par l'injection de propeptones (*Comptes rendus de la Société de Biologie*), 1896, p. 360.
51. DASTRE ET FLORESCO. Action coagulante des injections de gélatine sur le sang. Antagonisme de la gélatine et des propeptones (*Archives de physiologie*, 1896, p. 402).
52. DASTRE ET FLORESCO. Thrombose généralisée après injection de chlorure de calcium (*Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1896, p. 560).
53. DASTRE ET FLORESCO. Contribution à la connaissance du ferment coagulateur du sang (*Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1897, p. 28).
54. DASTRE ET FLORESCO. Méthode de la digestion papaïnique pour l'épuisement des tissus en général et l'isolement de quelques ferments et agents zymo-exciateurs ou frénateurs en particuliers (*Comptes*

- rendus de la Société de Biologie*, 1898, p. 20).
55. DASTRE et FLORESCO. De la méthode des plasmas à l'état liquide ou en poudre pour l'étude du fibriniférent (thrombose) (*Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1898, p. 22).
56. DASTRE Victor-Henri et STODEL. De la prétendue leucolyse provoquée par la propeptone. Action de la peptone sur la lymphe (*Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1903, LV, 1347-1350).
57. DE BLAINVILLE. Cours de physiologie normale et comparée, 1833.
58. DELEZENNE. Formation d'une substance anticoagulante par circulation artificielle de peptone à travers le foie (*Arch. de physiologie*, 1896, p. 655).
59. DELEZENNE. Préparation d'un plasma pur et stable par simple centrifugation du sang d'oiseau (*Comptes rendus Soc. Biologie*, 1896, p. 782).
60. DELEZENNE. *Nouveau Montpellier médical*, 1897, IV, 14.
61. DELEZENNE. Recherches sur la coagulation du sang chez les oiseaux (*Arch. de physiol.*, 1897, p. 42).
62. DELEZENNE. De l'action du sérum d'anguille sur la coagulation du sang. Formation d'une substance anticoagulante par circulation artificielle du sérum d'anguille à travers le foie (*Comptes rendus Soc. Biologie*, 1897, p. 42).
63. DELEZENNE. Rôle du foie dans l'action anticoagulante des extraits d'organe (*Comptes rendus Soc. Biologie*, 1897, p. 228).
64. DELEZENNE. Sur la coagulabilité du sang chez les reptiles (*Comptes rendus Soc. Biologie*, 1897, p. 462).
65. DELEZENNE. Sur la coagulation du sang chez les batraciens et les poissons (*Comptes rendus Soc. Biologie*, 1897, p. 489).
66. DELEZENNE. Aperçu général sur la coagulation du sang chez les vertébrés (*Comptes rendus Soc. Biologie*, 1897, p. 507).
67. DELEZENNE. Mécanisme d'action des substances anticoagulantes. *Travaux du Laboratoire de physiol. de l'Université de Montpellier*, 1898, p. 213 et 284.

68. DELEZENNE. Le leucocyte joue un rôle essentiel dans la production des liquides anti-coagulants par le foie isolé (*Comptes rendus Soc. Biol*, 1898, p. 354).
69. DELEZENNE. Rôle respectif du foie et des leucocytes dans l'action des agents anti-coagulants (*Comptes rendus Société Biol.* 1898, p. 357).
70. DELORE et R. DUTEIL. De l'entrée de l'air dans les veines pendant les opérations chirurgicales (In *Revue de Chirurgie*, 1905, mars).
71. DENIS (de Commercy). Recherches expérimentales sur le sang humain, 1830.
72. DENIS (de Commercy). Essai sur l'application de la chimie à l'étude physiologique du sang de l'homme, 1838.
73. DENIS (de Commercy). Nouvelles études sur les substances albuminoïdes, 1856.
74. DENIS (de Commercy). Mémoire sur le sang considéré quand il est fluide, pendant qu'il se coagule et lorsqu'il est coagulé (*Comptes rendus Acad. des Sciences*, 1858).
75. DENIS (de Commercy). Sur la Plasmine (*Comptes rendus Acad. des Sciences*, 1861).
76. DICKINSON. *Journal of Physiology*, XI, p. 566.
77. DOYON M. *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1902, décembre.
78. DOYON M. *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1903, p. 314.
79. DOYON M. *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1905.
80. DOYON M. Action du curare sur la coagulabilité du sang. *Comptes rendus de la Société Biologie*, 1908, p. 1113.
81. DOYON M., Cl. GAUTIER, A. MOREL. Excision du foie chez la grenouille (*Comptes rendus de la Société Biologie*, 1906).
82. DOYON, Cl. GAUTIER et J. MARVAZ. Origine de la fibrine. Discussion du rôle de la moelle osseuse (*Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1908, p. 935).

83. DOYON M. et Cl. GAUTIER. Influence de l'anémie artérielle du foie sur la teneur du sang en fibrine. Action du sérum (*Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1908, p. 61).
84. DUBOIS (Raphaël). Etude préliminaire sur l'action physiologique de la para et de la métaphénylène diamine (*Comptes rendus de l'Acad. des Sciences*, t. CVII, 1888, et *Archives de Physiologie*, 1888).
85. DUBOIS (Raphaël). Sur la solidification du fil de soie du *Bombyx mori*. In vol. des Travaux du Laboratoire d'études de la soie, 1889-1890.
86. DUBOIS (Raphaël). Sur la solidification du fil de soie à la sortie de la glande séricigène du *Bombyx mori*. Note présentée à la Société linéenne de Lyon, 1891.
87. DUBOIS (Raphaël). *Leçons de physiologie générale et comparée*, 1898, Masson, Paris, 3^e leçon.
88. DUBOIS (Raphaël). Les Elatérides lumineux. Contribution à l'étude de la lumière produite par les êtres vivants (*Thèse Doctorat ès-sciences*. Paris, 1886).
89. DUBOIS (Raphaël). Mécanisme intime de la formation de la luciférine (*Comptes Rendus Soc. de Biologie*, 1907, p. 850).
90. DUBOIS (Raphaël). Biophotogénèse (*Comptes Rendus Soc. de Biologie*, 1900, p. 569 et 1901, p. 702).
91. DUBOIS (Raphaël). Les Elatérides lumineux (*Bull. Soc. Zool. de France*, 1886).
92. DUBOIS (Raphaël). Action de la lumière sur les animaux (*Traité de physique biologique*, t. II, Paris, 1903).
93. DUBOIS (Raphaël). Les microbes lumineux) *Extrait de l'Echo des Sociétés et Associations vétérinaires*, 1899).
94. DUBOIS (Raphaël). Nouvelles recherches sur la phosphorescence de la viande (*Schneider frères, Lyon*, 1891).
95. DUBOIS (Raphaël). Mécanisme de la Biophotogénèse (*Société linéenne, Lyon*).
96. DUBOIS (Raphaël). Sur la production de la phosphores-

- cence de la viande par le photobacterium sarco-philum (*Conférence à la Société Vaudoise des Sciences nationales* 1891).
97. DUBOIS (Raphaël). La lumière physiologique (*Revue générale des sciences pures et appliquées*, 1894).
98. DUBOIS (Raphaël). Production de la lumière chez les êtres vivants (In *Traité de Physique Biologique de D'Arsonval*), 1903.
99. DUCLAUX E. *Traité de Microbiologie*, 1899, t. II, p. 310, 331.
100. DUMAS. *Traité de Chimie Physiologique et Médicale*, 1846.
101. DUVAL (Mathias) et E. GLEY. *Traité élémentaire de Physiologie*, 1906. J. - B. Bailliére et fils. Paris.
102. FANO. *Arch. f. Physiol.*, 1881.
103. FLEIG et LEFÉBURE *J. de Phys. et de Phath. Gén.*, 1902, p. 615.
104. FRANCK (François). *Comptes rendus Soc. de Biologie*, 1881, 1903, p. 261.
105. FRÉDÉRICQ L. Le plasma sanguin.
106. FRÉDÉRICQ L. *Zeitung f. Phy. Chemie* t. XIX, p. 143.
107. FREUND. *Wiener Med. Jahrb.*, 1886, p. 46.
108. FREUND. Ein Beitrag zur Kenntniss der Blutgerinnung, (*Mediz. Jahrbücher*. 1886, t. XLVI).
109. FREUND. Ueber die Ursache der Blutgerinnung (*Medic. Jahrb.* 1888, p. 259.
110. FREUND. *Wiener med Jahrb.*, 1889, p. 553.
111. FULD. Über die Vorbedingungen der Blutgerinnung *Centralblatt f. Physiol.*, 1903, XVII, 529-533.
112. FULD et SPIRO. Der Einfluss gerinnungshemmender Reagentien auf das Vogel plasma (*Beitrag Chem. Physiol. und Pathol.*, 1904, V, p. 171-190.
113. GAUTIER (Armand). La Chimie de la cellule vivante (*Encyclopédie scientifique des aide-mémoires Léauté*, 1895. Paris).
114. GLÉNARD (F.). Thèse Faculté Médecine. Paris, 1875.
115. GLEY et PACHON. Recherches concernant l'influence du foie sur l'action anticoagulante des injections

- intraveineuses de propeptone (*Arch de Physiologie*, 1896, p. 715.
116. GREEN. On certain points connected with the coagulation of the blood (*Journal of Physiology*, VII, p. 354, 1887.
117. GRÉHANT (N.). Les Poisons de l'air. Paris, 1890.
118. GRÉHANT (N.) *Comptes rendus Ac. des Sciences*, t. CXXV, p. 735.
119. GROSJEAN. Recherches sur l'action physiologique de la propeptone et de la peptone (*Travaux du laboratoire de physiol. de l'Université de Liège*, IV, 1892.
120. HALLIBURTON et BRODIE. Nucléoalbumines and intravascular coagulation (*Journal of Physiology*, XVII, p. 135.
121. HAMMARSTEN (Olof). Untersuchungen uber die Faserstoffgerinnung. Upsala, 1875.
122. HAMMARSTEN (Olof). Ueber die Bedeutung der löslichen Kalksalzen für die Faserstoffgerinnung (*Zeitschr. f. Physiolog. Chemie*, XXII, p. 333-395.
123. HAMMARSTEN (Olof). Ueber den Faserstoff und seine Entstehung aus dem Fibrinogen (*Pflüger's Archiv*, XXX).
124. HAMMARSTEN (Olof). Ueber das paraglobulin (*Pflüger's Archiv*. XVIII, 1879).
125. HAYCRAFT. *Arch. f. exper Path. und. Pharm.*, 1884.
126. HAYEM. Du sang, 1889.
127. HAYEM. Leçons sur les maladies du sang, 1900.
128. HÉDON et DELEZENNE, Effets des injections intraveineuses de peptone après extirpation du foie, combinée à la fistule d'Eck (*Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1896, p. 633).
129. HEIDENHAIN, *Pflüger's Archives*, 1891, p. 299.
130. HÉLIER (Henri-Rémi). Recherches sur le pouvoir réducteur des tissus. Thèse Médecine. Lyon, 1899.
131. HOFMEISTER. *Zeitsch. f. physiol. Chemie*. V, p. 318.
132. ISCOVESCO (Henri). Recherches physico-chimiques sur les constituants colloïdes du sang (*Compte rendu de la Société de Biologie*, 1906, 10 février).

133. ISCOVESCO (Henri). Etudes sur les constituants colloïdes du sang (*Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1906, 3 mars).
134. ISCOVESCO (Henri). Etudes sur les constituants colloïdes du sang à propos des globulines (*Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1906, 31 mars).
135. ISCOVESCO (Henri). Etudes sur les constituants colloïdes du sang. Globuline et fibrine. La coagulation (*Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1906, 5 mai).
136. ISCOVESCO (Henri). Etude sur les constituants colloïdes du sang. La fibrine. La coagulation (*Comptes rendus de la Société de Biologie*, 12 mai).
137. ISCOVESCO (Henri). Etude sur les constituants colloïdes du sang. Le fibrinogène. La coagulation (*Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1906, LX, 923-925).
138. ISCOVESCO et SALIGNAT. *Société de Biologie*. Séance du 28, XII, 1907.
139. KREIS. *Pflüger's Archiv.*, 1881.
140. LEDOUX. Recherches comparatives sur les substances principales qui suspendent la coagulation du sang (*Arch. de Biologie*, XIV, p. 63).
- 140'. LESOURD et PAGNIEZ. Recherches expérimentales sur le rôle des hématoblastes dans sa coagulation. *Société de Biologie*, 1907, 25 mai).
141. LILIENFELD. Ueber Blutgerinnung (*Zeitschr. f. physiolog. Chemie*, XX, p. 89-163).
142. LOEW (Oscar) et Pozzi-Escot (Emmanuel). L'énergie chimique primaire de la matière vivante, 1904.
143. LÖWIT. *Prager med. Woch.*, 1889.
144. MANTEGAZZA. (*Moleschott's Untersuchungen zur Naturlehre*, t. XI, 1876).
145. MARTIN. On some effects upon the blood produced by the injection of the venom of the Australian black snake (*Journal of physiology*, XV, p. 380).
146. MARTIN. Does the non coagulable blood obtained by injections of Wooldridge's tissue fibrinogen

(Nucleoalbumins) contain peptone or albumoses
(*Journal of physiology*, XV, p. 375).

147. MATHIAS-DUVAL et E. GLEY. Traité élémentaire de physiologie, 1906, Paris.
148. MATHEWS. *American Journal of physiology*, 1899, p. 53
149. MILIAN. Contribution à l'étude de la coagulation du sang (*Comptes rendus de la Société de Biologie*, 25 mai 1901).
150. MILIAN. Influence de la peau sur la coagulation du sang (*Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1^{er} juin 1901).
151. MORAT (J. P.) et DOYON (Maurice). Traité de physiologie, 1904, Paris, Masson.
152. MORAWITZ. Beiträge zur Kenntniz der Blutgerinnung, (*Deutsches Arch.f.Klin. Méd.* 1903, LXXIX. 1-28).
153. MORAWITZ. Die Chemie der Blutgerinnung, (*Ergebnisse der Physiologie*, 1905, IV, 307-416).
154. MORAWITZ et REHN. (*Archiv. für experim. Pathol. und Pharmak.*) 18, XL, 1907.
155. NEUMEISTER. *Zeitsch. f. Biologie*. N. F. VI, p. 283. N. F. IX, p. 318.
156. NOLF P. Contribution à l'étude de l'immunité propeptonique du chien. 1^{er} mémoire. (*Bull. Acad. roy. de Belgique*, 1902, 979-1025).
157. NOLF P. De la nature de l'hypoleucocytose propeptonique (*Arch.internat. de physiologie*, 1904, I, 242-260).
158. NOLF P. Contribution à l'étude de l'immunité propeptonique du chien. 2^e mémoire. (*Arch. internat. de physiologie*, II, 1, 12, 1904).
159. NOLF P. Des modifications de la coagulation du sang chez le chien après extirpation du foie. (*Bull. Acad. roy. de Belgique*, 1905, février).
160. NOLF P. Contribution à l'étude de la coagulation du sang (*Bull. Acad. roy. de Belgique*, 1906, 71-87).
161. NOLF P. Contribution à l'étude de la coagulation du sang (*Arch. intern. de physiologie*, 1904, I, 242-260 ; 1906, juillet ; 1907, février ; 1908, février).

162. NOLF P. La coagulation du sang des poissons (*Arch. internat. de physiologie*, 1906, IV, 216-259).
163. OGIER (J.). Traité de chimie toxicologique, 1899, Paris, O. Doin.
164. PAGNIEZ et LE SOURD. Nouvelles recherches sur le rôle des hématoblastes ou plaquettes sanguines dans la coagulation (*Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1908, p. 931).
165. PAWLOW. *Arch. f. Physiologie*, 1887.
166. PIANTE. Thèse de Lyon, 1903.
167. PEKELHARING. Ueber die Bedeutung des Kalksalze für die Gerinnung des Blutes, 1891.
168. PEKELHARING. Untersuchungen über das Fibrinferment, 1892.
169. PEKELHARING. Ueber die Beziehung des Fibrinferments aus dem Blutserum zum Nucleoproteid welches aus dem Blutplasma zu erhalten ist (*Centralblatt für Physiologie*, IX, p. 102).
170. POZZI-ESCOT. (Emmanuel). Phénomènes de réduction dans les organismes (*Actualités chimiques et Biologiques*, 1905).
171. RAUSCHENBACH. Ueber die Wechselwirkungen zwischen Protoplasma und Blutplasma. (Dissert. Dorpat, 1883).
172. REY-PAILLADE (J. De). Sur un corps d'origine organique hydrogénant le soufre à froid (*Comptes rendus Acad des Sciences*, 1888-1889).
173. REY-PAILLADE (J. De). Recherches expérimentales sur le Philothion. (Brochure in-8°. Paris, mars 1891).
174. RINGER et SAINSBURY. *J. of physiol.*, t. VIII, 1887.
175. RINGER et SAINSBURY. The influence of certain salts upon the act of clotting (*J. of physiol.*, XI, p. 369, 1890).
176. ROBIN et VERDEIL (*Chimie anatomique et physiologique*, 1853).
177. ROLLET (*Hermann's Handb. d. Physiologie*, t. IV, 1^{re} part., p. 103).
178. SABBATANI. *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1902, p. 716 (*Arch. ital. Biol.*, 1903).

179. SAINT-MARTIN (de). Recherches expérimentales sur la respiration, 1893. Paris, O. Doin.
180. SCHAEFER. Experiments on the conditions of coagulation, of fibrinogen (*Journal of Physiology*, XI, 369, 1825).
181. SCHMIDT ALEXANDER. Ueber den Faserstoff und die Ursachen seiner Gerinnung (*Chemisches Centralblatt*, 1861).
182. SCHMIDT ALEXANDER. Weiteres über den Faserstoff und die Ursachen seiner Gerinnung (*Arch. f. Anat. und Physiol.*, 1862).
183. SCHMIDT ALEXANDER. Ueber die Beziehung des Blutfaserstoffes zur Fibringerinnung (*Centralblatt f. d. Med. Wissensch.*, 1871).
184. SCHMIDT ALEXANDER. Neue Untersuchungen über die Faserstoffgerinnungen (*Pflüger's Archiv.*, 1872).
185. SCHMIDT ALEXANDER. Ueber die Beziehungen des Faserstoffes zu den Blutkörperchen (*Pflüger's Archiv.*, 1875-1876).
186. SCHMIDT ALEXANDER. Bemerkungen zu Olof Hammarsten's Abhandlung (*Pflüger's Archiv.*, XIII, 1876).
187. SCHMIDT ALEXANDER. Ueber den flüssigen Zustand des Blutes im Organismus (*Centralblatt für Physiologie*, IV, p. 257).
188. SCHMIDT ALEXANDER. (*Arch. phys. norm. et path.*, IX, p. 513, 1882).
189. SCHMIDT ALEXANDER. Zur Blutlehre, 1892.
190. SCHMIDT ALEXANDER. Weitere Beiträge zur Blutlehre, 1895.
191. SCHMIDT-MULHEIM (*Arch. of Phys.*, 1880, p. 33).
192. SENTER (Georges). Das Wassertoff superoxyd-zerretzende Enzymen des Blutes (*Zeitg. für physik. chim.*, t. XLIV, p. 257-318, 1903).
193. SHORE (*Journal of physiology*, XI, p. 561).
194. SPANGARO. Comment agit la peptone sur le sang des oiseaux. (*Arch. ital. biolog.*, 1900, XXXII, 225).
195. SPIRO et ELLINGER. Der Antagonismus gerinnungsbe förndernder und gerinnungshemmender Stoffe

- im Blute, und die sogenannte Peptonimmunität (*Zeitsch. f. physiolog. Chemie*, XXIII, p. 121).
196. STARLING. (*Centralblatt f. Physiol.*, VI, p. 395).
197. STARLING. (*Journal of Physiology*, 1893).
198. STARLING. Nouvelles recherches sur l'influence des injections intra-vasculaires de peptone sur la coagulabilité du sang chez le chien (*Arch. de Physiologie*, 1895, p. 245).
199. STASSANO. Rôle des diverses espèces de leucocytes dans la coagulation du sang (*Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1903, p. 1354).
200. STASSANO et BILLON (*Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1903, p. 257).
201. STODEL. Influence de la dilution sur le temps de coagulation du sang in vitro (*Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1903, p. 1352).
202. STRAUCH. Controlversuche zur Blutgerinnungstheorie von Freund, 1889. Dorpat.
203. TUFFIER et MILIAN (*Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1901, p. 704).
204. WOOLDRIDGE. *Du Bois Reymond's, Archiv.*, 1886.
205. WOOLDRIDGE. Die Gerinnung des Blutes, 1891.
206. WRIGHT. A contribution to the study of the coagulation, of the blood (*Journal of pathology and bacteriology*, 1893, p. 434).
207. ZSIGMONDY. Zur Erkenntniss der Kolloïde, 1905. Iéna.
-

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	7
Théories diverses émises jusqu'à nos jours pour expliquer le phénomène de la coagu- lation du sang.....	11
I. — ACTION DES AGENTS EXTÉRIEURS.....	15
Action du froid	15
Action du repos.....	16
Action de l'air	16
Action de la paroi vasculaire.....	17
Influence de l'espèce animale	19
Action coagulante des tissus	19
Influence de la peau.....	21
Influence des corps étrangers.....	21
II. — PHÉNOMÈNES INTIMES SE PRODUISANT DANS LE SANG, PENDANT L'ACTE DE LA COAGULATION	23
a) La fibrine persiste-t-elle dans le sang circulant ?.	23
b) Génération de la fibrine	28
Recherche de la substance albuminoïde de Denis.	30
Rôle des leucocytes	33
Action de la plasmase sur le fibrinogène	35
Action des sels dans le phénomène de la coagu- lation du sang.....	36
c) Origine du fibrinogène	45
Recherches personnelles sur le rôle du foie dans le phénomène de la coagulation du sang.....	46

1 ^{re} expérience.....	48
2 ^e expérience.....	49
3 ^e expérience.....	49
4 ^e expérience.....	49
d) Origine de la thrombine.....	50
e) Substances anti-coagulantes.....	62
1 ^o Substances agissant <i>in vitro</i>	62
Sels.....	62
Chlorophylle.....	63
2 ^o Substances agissant <i>in vivo</i>	64
Albumoses.....	64
Extraits d'organes.....	64
Venins.....	65
Curare.....	66
f) Explications diverses de l'incoagulabilité obtenue <i>in vivo</i>	66
III. — THÉORIES LES PLUS RÉCENTES SUR LA COAGULATION DU SANG.....	69
Etude critique et expérimentale sur le rôle de l'oxygène dans le phénomène de la coagulation du sang.....	73
I. — L'OXYGÈNE DE L'AIR EST-IL NÉCESSAIRE A LA COAGULA- TION DU SANG ?.....	79
1 ^{re} Expérience.....	81
2 ^e Expérience.....	82
3 ^e Expérience.....	83
II. — L'OXYGÈNE CONTENU DANS LE SANG EST-IL NÉCESSAIRE A LA COAGULATION ?.....	84
Action des corps réducteurs.....	92
Amalgame de sodium.....	92
Sulfure de sodium.....	93
Hyposulfite de soude.....	94
Sulfite neutre de sodium.....	96
Hydroquinone.....	97
Diamidophénol.....	98
Acide pyrogallique.....	98
Action de l'oxyde de carbure.....	104

Sang privé de ses gaz.....	107
1 ^{re} Expérience.....	108
2 ^e Expérience.....	111
1 ^{re} NOTE DE M. RAPHAEL DUBOIS SUR LA SOLIDIFICATION DU FIL DE SOIE DU BOMBYX MORI.....	113
2 ^e NOTE DE M. RAPHAEL DUBOIS SUR LA SOLIDIFICATION DU FIL DE SOIE DU BOMBYX MORI.....	118
Expériences.....	121
CONCLUSIONS.....	124
INDEX BIBLIOGRAPHIQUE.....	127

SECONDE THÈSE

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTE

1°. *Les anticorps du sérum.*

2°. *Les plantes vénéneuses: les poisons végétaux.*

Lu et accepté :

Les Membres du Jury,
R. DUBOIS,
E. COUVREUR,
Julien RAY.

Vu et approuvé :

Le Doyen,
de la Faculté des Sciences,
C. DEPÉRET.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, 20 juin 1909.

Le Recteur,
P. JOUBIN.
